

PCTWELTORGANISATION FÜR GEISTIGES EIGENTUM
Internationales BüroINTERNATIONALE ANMELDUNG VERÖFFENTLICHT NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE
INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS (PCT)

(51) Internationale Patentklassifikation ⁶ : C07K 5/02, 5/06, A61K 38/05	A1	(11) Internationale Veröffentlichungsnummer: WO 97/17362 (43) Internationales Veröffentlichungsdatum: 15. Mai 1997 (15.05.97)
(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP96/04771 (22) Internationales Anmeldedatum: 4. November 1996 (04.11.96) (30) Prioritätsdaten: 195 41 283.4 6. November 1995 (06.11.95) DE (71) Anmelder: BOEHRINGER INGELHEIM KG [DE/DE]; D-55216 Ingelheim (DE). (72) Erfinder: ESSER, Franz; Posener Strasse 30, D-55218 Ingelheim (DE). SCHNORRENBURG, Gerd; Ernst-Ludwig-Strasse 66a, D-55435 Gau-Algesheim (DE). IGNATOW, Hans-Peter; Welfenstrasse 3a, D-55218 Ingelheim (DE). GIESLER, Guenther; Tannenweg 7, D-55218 Ingelheim (DE). JUNG, Birgit; Muchlstrasse 23, D-55270 Schwabenheim (DE). SPECK, Georg; In der Bitz 10, D-55218 Ingelheim (DE).		(81) Bestimmungsstaaten: AU, BG, BR, BY, CA, CN, CZ, EE, HU, IL, JP, KR, KZ, LT, LV, MX, NO, NZ, PL, RO, RU, SG, SI, SK, TR, UA, UZ, VN, eurasisches Patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), europäisches Patent (AT, BE, CH, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE). Veröffentlicht <i>Mit internationalem Recherchenbericht. Vor Ablauf der für Änderungen der Ansprüche zugelassenen Frist. Veröffentlichung wird wiederholt falls Änderungen eintreffen.</i>
(54) Title: NOVEL AMINO ACID DERIVATIVES, METHODS OF PRODUCING THEM, AND PHARMACEUTICAL COMPOUNDS CONTAINING THESE COMPOUNDS (54) Bezeichnung: NEUE AMINOSÄUREDERIVATE, VERFAHREN ZU IHRER HERSTELLUNG UND DIESE VERBINDUNGEN ENTHALTENDE PHARMAZEUTISCHE ZUSAMMENSETZUNGEN (57) Abstract Disclosed are: novel amino acid derivatives of formula (I) $R^1-R^{11}-A^1-A^2-NR^2R^3$ and their pharmacologically tolerable salts, formula (I) in which R^1 , A^1 , A^2 , R^2 , R^3 , and R^{11} have the meanings indicated in the description; and their production and use. The novel compounds are valuable neurokinin (tachykinin) antagonists. (57) Zusammenfassung Die Erfindung betrifft neue Aminosäurederivate der allgemeinen Formel (I) $R^1-R^{11}-A^1-A^2-NR^2R^3$ und deren pharmazeutisch annehmbare Salze, worin R^1 , A^1 , A^2 , R^2 , R^3 und R^{11} die in der Beschreibung angegebenen Bedeutungen besitzen sowie deren Herstellung und Verwendung. Die neuen Verbindungen sind wertvolle Neurokinin (Tachykinin)-Antagonisten.		

LEDIGLICH ZUR INFORMATION

Codes zur Identifizierung von PCT-Vertragsstaaten auf den Kopfbögen der Schriften, die internationale Anmeldungen gemäss dem PCT veröffentlichen.

AM	Armenien	GB	Vereinigtes Königreich	MX	Mexiko
AT	Österreich	GE	Georgien	NE	Niger
AU	Australien	GN	Guinea	NL	Niederlande
BB	Barbados	GR	Griechenland	NO	Norwegen
BE	Belgien	HU	Ungarn	NZ	Neuseeland
BF	Burkina Faso	IE	Irland	PL	Polen
BG	Bulgarien	IT	Italien	PT	Portugal
BJ	Benin	JP	Japan	RO	Rumänien
BR	Brasilien	KE	Kenya	RU	Russische Föderation
BY	Belarus	KG	Kirgisistan	SD	Sudan
CA	Kanada	KP	Demokratische Volksrepublik Korea	SE	Schweden
CF	Zentrale Afrikanische Republik	KR	Republik Korea	SG	Singapur
CG	Kongo	KZ	Kasachstan	SI	Slowenien
CH	Schweiz	LJ	Liechtenstein	SK	Slowakei
CI	Côte d'Ivoire	LK	Sri Lanka	SN	Senegal
CM	Kamerun	LR	Liberia	SZ	Swasiland
CN	China	LU	Litauen	TD	Tschad
CS	Tschechoslowakei	LU	Luxemburg	TG	Togo
CZ	Tschechische Republik	LV	Lettland	TJ	Tadschikistan
DE	Deutschland	MC	Monaco	TT	Trinidad und Tobago
DK	Dänemark	MD	Republik Moldau	UA	Ukraine
EE	Estland	MG	Madagaskar	UG	Uganda
ES	Spanien	ML	Mali	US	Vereinigte Staaten von Amerika
FI	Finnland	MN	Mongolei	UZ	Usbekistan
FR	Frankreich	MR	Mauretanien	VN	Vietnam
GA	Gabon	MW	Malawi		

Neue Aminosäurederivate, Verfahren zu ihrer Herstellung und diese Verbindungen enthaltende pharmazeutische Zusammensetzungen.

Die Erfindung betrifft neue Aminosäurederivate der allgemeinen Formel I



und deren pharmazeutisch annehmbare Salze, Verfahren zu ihrer Herstellung und diese Verbindungen enthaltende pharmazeutische Zusammensetzungen. Die Verbindungen sind wertvolle Neurokinin (Tachykinin)-Antagonisten.

In den europäischen Patentanmeldungen EP 394 989 und EP 443 132 und in WO 94/05 693 werden Peptide mit Neurokinin antagonistischer Wirkung beschrieben. Die erfindungsgemäßen Verbindungen unterscheiden sich von diesen Peptiden wesentlich in den Gliedern R^1 , A^2 , R^5 und $-NR^2R^3$.

Die in dieser Beschreibung und den Ansprüchen für die Aminosäuren verwendeten Abkürzungen entsprechen dem üblichen Dreibuchstabencode wie er z.B. in Europ. J. Biochem., 138, 9 (1984) beschrieben ist. Die übrigen Abkürzungen werden nachfolgend erklärt:

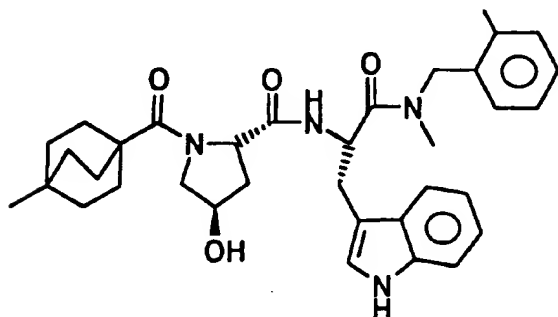
Boc	=	t-Butoxycarbonyl
Bzl	=	Benzyl
CDI	=	Carbonyldiimidazol
Cha	=	3-Cyclohexylalanin
DCCI	=	Dicyclohexylcarbodiimid
DCH	=	Dicyclohexylharnstoff
HOBt	=	1-Hydroxybenztriazol
Hpa	=	Homophenylalanin
Hyp	=	(2S,4R)-Hydroxyprolin
Pal	=	3-(1-Pyrrolyl)alanin
THF	=	Tetrahydrofuran
TFA	=	Trifluoressigsäure
Z	=	Benzylloxycarbonyl
Me	=	Methyl
Ac	=	Acetyl
Et	=	Ethyl
DMF	=	Dimethylformamid
DPPA	=	Diphenylphosphorylazid
PPA	=	Polyphosphorsäure
RT	=	Raumtemperatur
Mtr	=	4-Methoxy-2,3,6-trimethylbenzolsulfonyl
Trp(for)	=	formylgeschütztes Tryptophan
Met(O)	=	Methionin, worin S zum Sulfoxid oxidiert ist.
Bum	=	N(π)-tert. butoxymethyl

Der Ausdruck Aminosäure umfaßt (falls im folgenden Text nicht ausdrücklich etwas anderes angegeben ist) natürliche und unnatürliche Aminosäuren, sowohl der D- als auch der L-Form, insbesondere α -Aminosäuren, sowie deren Isomere.

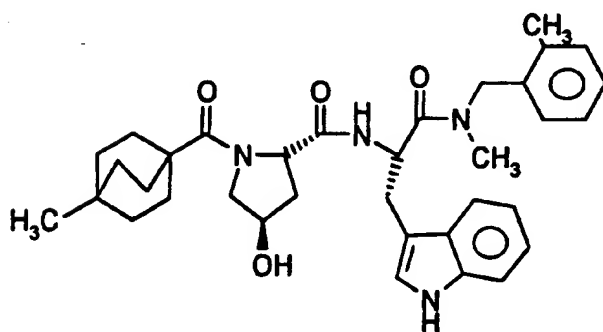
Wenn eine Aminosäure ohne Präfix angegeben ist, steht diese Angabe für die L-Form der Aminosäure.

Die D-Form wird ausdrücklich angegeben.

Für die Darstellung der Formeln wird eine vereinfachte Darstellung verwendet. Dabei werden in der Darstellung von Verbindungen alle CH₃-Substituenten jeweils durch einen Bindungsstrich dargestellt, so steht zum Beispiel



für




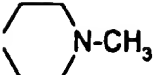

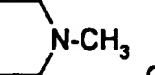
Die Erfindung betrifft neue Aminosäurederivate der allgemeinen Formel I



und deren pharmazeutisch annehmbare Salze, worin

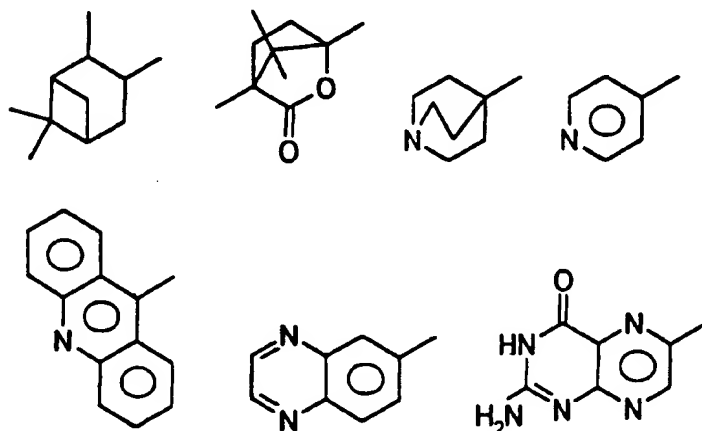
R¹

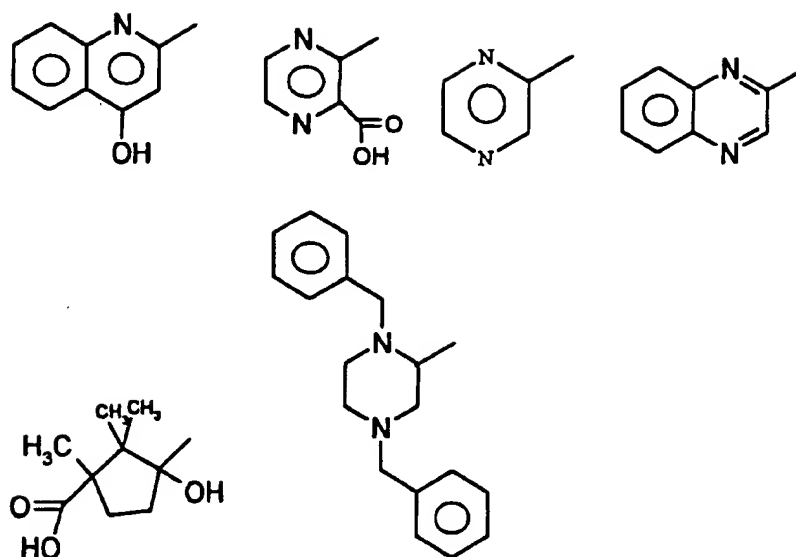
- (a) Adamantyl oder Noradamantyl ist, welche unsubstituiert sind oder durch X¹ oder durch eine oder 2 Oxogruppen substituiert sind, worin X¹ Halogen, COOH, C(O)NH₂, C(O)Oalkyl, C(O)NHalkyl, C(O)N(Alkyl)₂, [worin Alkyl für Methyl, Ethyl, Propyl, Butyl oder Pentyl

C(O)-N  C(O)-N  CH_2NH_2 , $\text{CH}_2\text{NH Alkyl}$,
 steht], $\text{CH}_2\text{N(Alkyl)}_2$ [worin Alkyl für Methyl, Ethyl, Propyl, Butyl oder Pentyl
 $\text{CH}_2\text{-N}$  $\text{CH}_2\text{-N}$  CN , NH_2 oder NH(Sch) [worin
 steht],
 Sch für
 Methyloxycarbonyl, Ethyloxycarbonyl oder Phenyl-
 (C_1 oder 2alkyl)oxycarbonyl steht, wobei das Phenyl unsubstituiert ist
 oder durch Halogen, ($\text{C}_1\text{-C}_5$)Alkyl oder ($\text{C}_1\text{-C}_5$)Alkoxy substituiert ist]
 bedeutet;
 oder

- (b) ein gesättigter 6-Ring ist, der aus 6 C-Atomen oder 5 C-Atomen und
 einem N-Atom besteht, der eine $\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-}$ Brücke zwischen zwei in p-
 Stellung befindlichen C-Atomen enthält, der unsubstituiert ist oder
 durch X^2 und/oder eine oder zwei Oxogruppen substituiert ist; worin
 X^2 Halogen, Alkyl, OH, O-Alkyl, C(O)Oalkyl , COOH , C(O)NH_2 ,
 C(O)Oalkyl , C(O)NHAalkyl , C(O)N(Alkyl)_2 , [worin Alkyl für Methyl, Ethyl,
 Propyl, Butyl oder Pentyl steht], CN , NH_2 oder NH(Sch) [worin Sch für
 Methyloxycarbonyl, Ethyloxycarbonyl oder Phenyl -
 (C_1 oder 2alkyl)oxycarbonyl steht, wobei das Phenyl unsubstituiert ist
 oder durch Halogen, ($\text{C}_1\text{-C}_5$)alkyl oder ($\text{C}_1\text{-C}_5$)alkoxy substituiert ist]
 bedeutet;
 oder

(c) einer der Ringe





ist;
oder

(d) wenn R^{11} $-C(C_5H_{10})-C(O)-$ ist, Phenyl ist;

R^{11}

$-C(O)-$, $-CH_2-C(O)-$, $-C(C_5H_{10})-C(O)-$, $-NH-C(O)-$ oder
 $-O-C(O)-$ bedeutet;

A^1

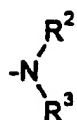
D- oder L-Serin (Ser), D- oder L-Threonin (Thr), D- oder L-alloThreonin,
D- oder L- Prolin (Pro), D-oder L-Didehydroprolin (Δ Pro) wie
beispielsweise 3,4-Didehydroprolin ($\Delta(3,4)$ -Pro), D- oder
L-Hydroxyprolin (Pro(OH)) wie beispielsweise 3-Hydroxyprolin
(Pro(3OH)) und 4-Hydroxyprolin (Pro(4OH)), D- oder L-Thiazolidin-4-
carbonsäure, D- oder L- Aminoprolin (Pro(NH₂))
wie beispielsweise 3-Aminoprolin (Pro(3NH₂)) und 4-Aminoprolin
(Pro(4NH₂)), D- oder L- Pyroglutaminsäure (pGlu),
D- oder L-Hydroxypiperidincarbonsäure wie beispielsweise
5-Hydroxypiperidin-2-carbonsäure, wobei enthaltene Hydroxy-
und Aminogruppen durch übliche Schutzgruppen (z.B. Acyl,
Carbamoyl oder Aralkyl (insbesondere Benzyl) geschützt
sein können;

A²

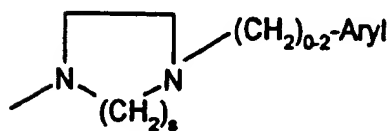
eine lipophile α -Aminosäure ist, die eine Phenyl-, 1-, 2- oder 3-fach substituierte Phenyl-, Heteroaryl-, oder eine Naphthylgruppe enthält, und diese Ringgruppe durch -CH₂- oder -CH₂-CH₂- vom Backbone der Aminosäure getrennt ist, (wobei die Substituenten der Phenylgruppe unabhängig voneinander Halogen, Trihalogenomethyl, Alkoxy oder Alkyl sind);

R² und R³

unabhängig voneinander Alkyl, Arylalkyl oder Heteroarylalkyl bedeuten (worin Aryl für Phenyl, 1, 2 oder 3-fach substituiertes Phenyl oder Naphthyl steht; die Substituenten der Phenylgruppe unabhängig voneinander Halogen, Trihalogenomethyl, Alkoxy, Alkyl, Alkylthio, Hydroxy, Trifluormethoxy, Dialkylamino oder Cyano sind oder 2 benachbarte Positionen der Phenylgruppe durch -O-(CH₂)₁ oder 2-O- verbunden sind; Heteroaryl für Indolyl, Pyridyl, Pyrrolyl, Imidazolyl oder Thienyl steht; und die Alkyl- bzw. Alkoxygruppe 1 bis 3 Kohlenstoffatome enthält) oder die Gruppe



einen Ring der allgemeinen Formel



bedeutet, worin s 2 oder 3 ist,

(worin Aryl für Phenyl, 1, 2 oder 3-fach substituiertes Phenyl oder Naphthyl steht; die Substituenten der Phenylgruppe unabhängig voneinander Halogen, Trihalogenomethyl, Alkoxy, Alkyl, Cyano, Hydroxy, Nitro, $-\text{CO}_2\text{CH}_3$, $-\text{CO}_2\text{C}_2\text{H}_5$ oder Alkylthio sind oder 2 benachbarte Positionen der Phenylgruppe durch $-\text{O}-(\text{CH}_2)_{1-2}-\text{O}-$ verbunden sind und Alkyl 1 bis 3 C-Atome enthält).

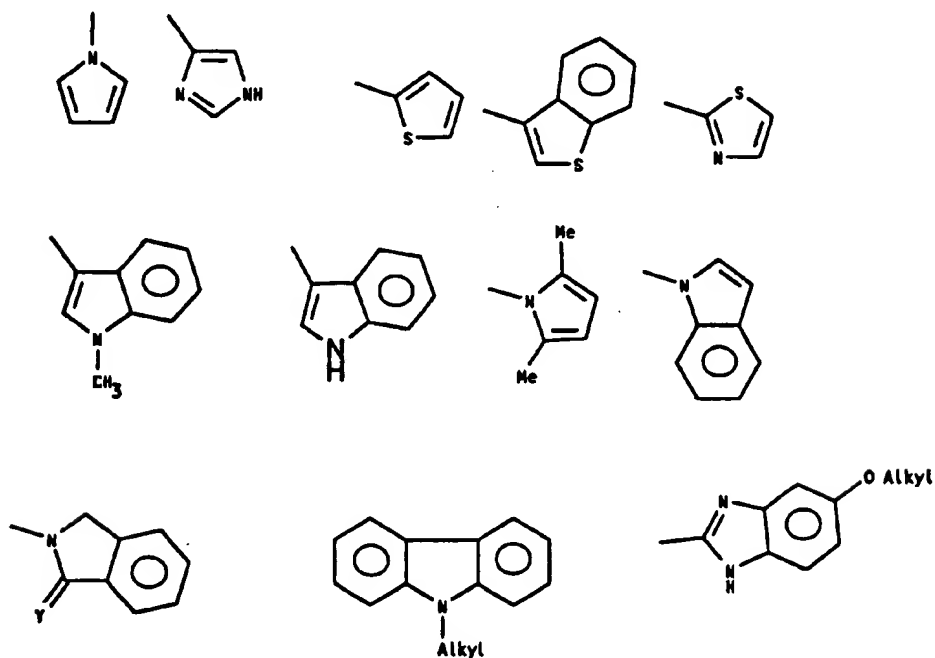
Die erfindungsgemäßen Verbindungen sind wertvolle Neurokinin (Tachykinin)-Antagonisten, die sowohl Substanz P-Antagonismus, als auch Neurokinin A- bzw. Neurokinin-B-antagonistische Eigenschaften besitzen. Sie sind nützlich zur Behandlung von und zur Vorbeugung gegenüber Neurokinin-vermittelten Krankheiten.

Verbindungen der allgemeinen Formel I können Säuregruppen besitzen, hauptsächlich Carboxylgruppen, oder phenolische Hydroxygruppen, und/oder basische Gruppen wie z.B. Guanidino- oder Aminofunktionen. Verbindungen der allgemeinen Formel I können deshalb entweder als innere Salze, als Salze mit pharmazeutisch verwendbaren anorganischen Säuren wie Salzsäure, Schwefelsäure, Phosphorsäure, Sulfonsäure oder organischen Säuren (wie beispielsweise Maleinsäure, Fumarsäure, Zitronensäure, Weinsäure oder Essigsäure) oder als Salze mit pharmazeutisch verwendbaren Basen wie Alkali- oder Erdalkalimetallhydroxiden oder Carbonaten, Zink- oder Ammoniumhydroxiden oder organischen Aminen wie z.B. Diethylamin, Triethylamin, Triethanolamin u.a. vorliegen.

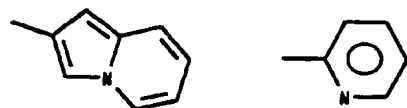
Die Chiralitätszentren in den neuen Aminosäurederivate können jeweils R-, S- oder R,S-Konfiguration besitzen.

Der in der Definition von A² enthaltene Ausdruck "Heteroarylgruppe" steht für ein mono-, bi- oder tricyclisches aromatisches Ringsystem, das 1 oder 2 Heteroatome enthält, nämlich ein oder zwei Stickstoffatome oder ein Stickstoffatom und ein Schwefelatom. Die Gruppe kann gewünschtenfalls 1 oder 2 Substituenten (C₁₋₃Alkyl) oder eine Oxogruppe oder eine 1-3 C-Atome enthaltende Alkoxygruppe enthalten.

Beispiele geeigneter Heteroarylgruppen sind



Y = H₂ oder O



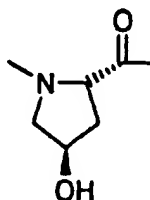
Es ist zu beachten, daß die oben angegebenen Heteroarylgruppen auch in anderen Positionen als die angegebenen an die $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ Gruppe gebunden sein können.

Die $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ Gruppe ist an das α -Kohlenstoffatom der Aminosäure (A^2) gebunden.

Von den erfindungsgemäßen Verbindungen der Formel I sind solche bevorzugt, worin

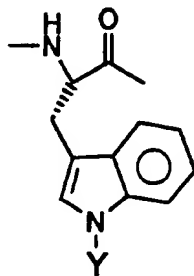
R^1 und R^{11} wie oben definiert sind, und

A^1 Prolin, 4-Hydroxyprolin oder Thiazolidin-4-carbonsäure (Thioprolin) ist, vorzugsweise 4-Hydroxyprolin mit 2-S-Konfiguration ist, insbesondere

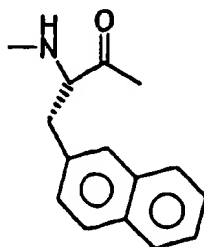


und/oder

A^2 Naphthyl, Indolyl oder N-Methylindolyl ist, vorzugsweise



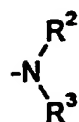
oder



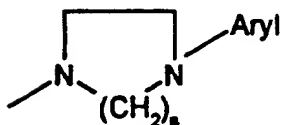
und Y H oder CH_3 , vorzugsweise H ist;

und/oder

R^2 H oder Methyl ist und R^3 Benzyl, wobei die darin enthaltene Phenylgruppe durch Methyl, Chlor oder Brom substituiert ist, vorzugsweise in Position 2; insbesondere Verbindungen, worin R^3 2-Chlorbenzyl, 2-Methylbenzyl oder vorzugsweise 2-Brombenzyl ist; beziehungsweise solche Verbindungen, worin die Gruppe



einen Ring



bedeutet, worin s 2 ist und Aryl wie oben definiert ist, vorzugsweise Phenyl ist, das in Position 2 durch Halogen, Trihalogenomethyl oder vorzugsweise Methoxy substituiert ist.

Von den oben definierten Verbindungen sind solche bevorzugt, worin

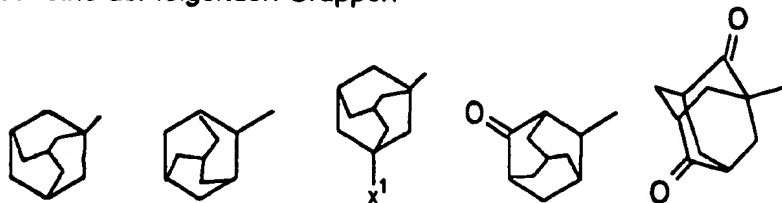
R^1 unsubstituiertes Adamantyl oder Noradamantyl ist;

und solche, worin

R^1 durch X^1 substituiertes Adamantyl oder Noradamantyl ist, wobei X^1 in Position 1 ist, wenn der Ring in Position 2 mit R^{11} verknüpft ist und vorzugsweise X^1 in Position 3 ist, wenn der Ring in Position 1 mit R^{11} verknüpft ist,

besonders solche, worin

R^1 eine der folgenden Gruppen





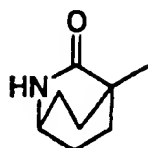
ist, vorzugsweise solche, worin R^1



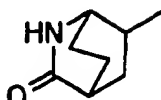
oder



ist, worin X^1 Br, $C(O)NHCH_3$,
 $C(O)N(CH_3)_2$ oder NH_2 ist;

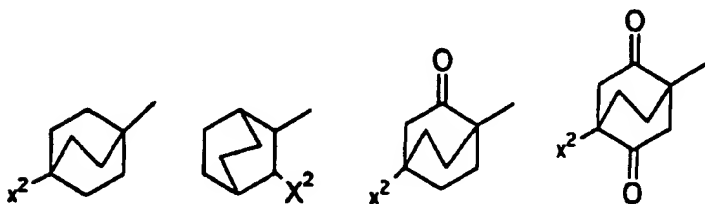


oder



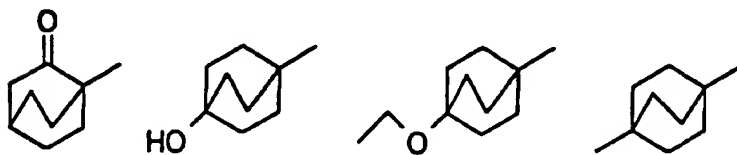
ist;

Ferner sind solche Verbindungen hervorzuheben, worin
 R^1 [2,2,2]-Bicyclooctanyl ist, das in Position 1 oder 2 mit R^{11} verknüpft ist
und das durch X^2 und/oder ein oder zwei Oxogruppen substituiert ist,
insbesondere solche, worin
 R^1 eine der Gruppen

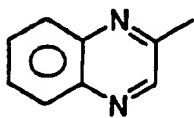


ist,

vorzugsweise, worin R^1 eine der Gruppen



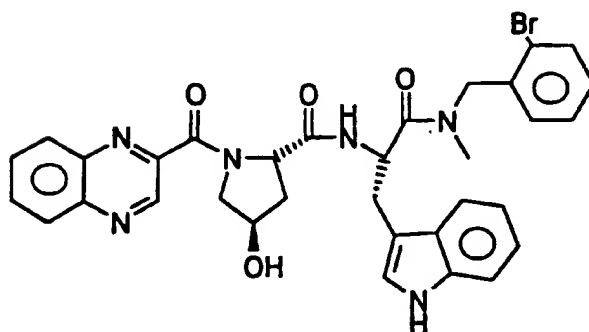
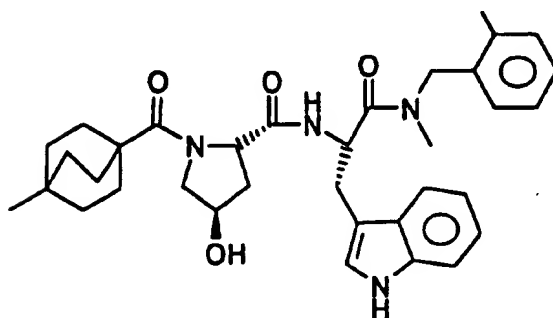
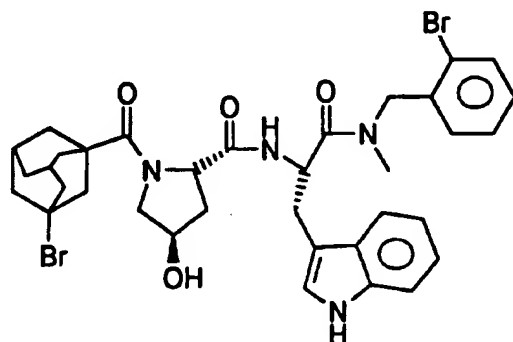
oder

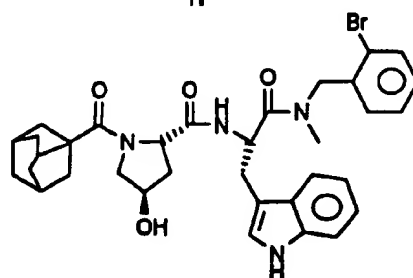
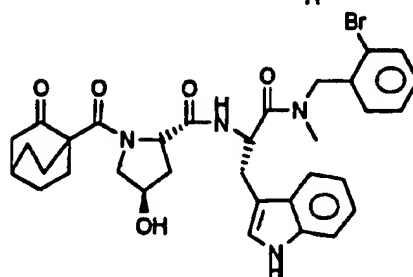
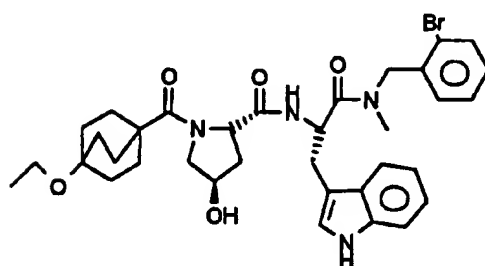
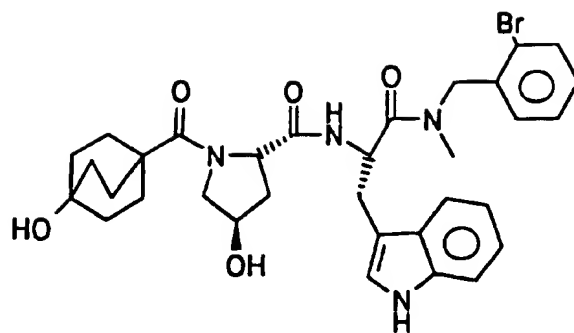


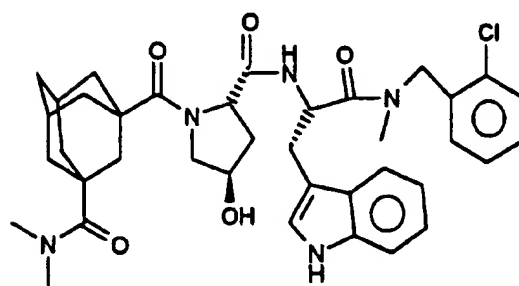
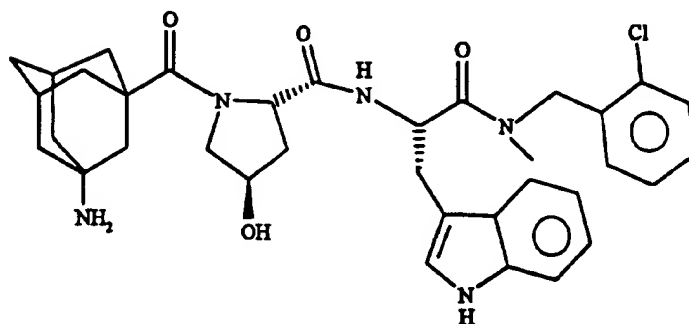
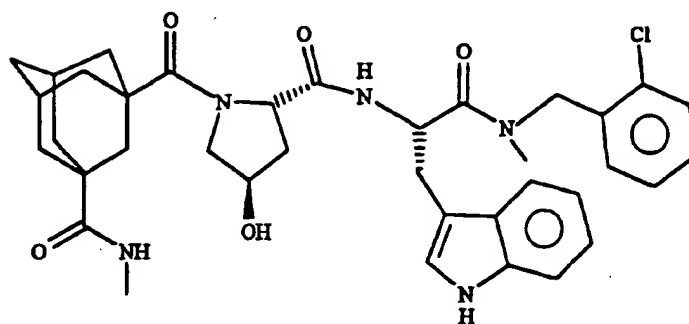
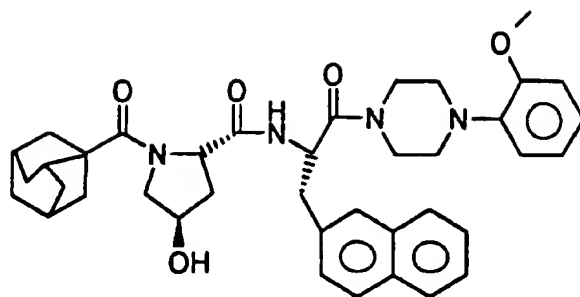
ist.

Von den oben beschriebenen Verbindungen sind solche hervorzuheben, worin R^{11} -O-C(O)- oder vorzugsweise -C(O)- ist.

Besonders hervorzuheben sind folgende Verbindungen:







und deren pharmazeutisch annehmbaren Salze.

Die angegebenen Aminosäuren liegen vorzugsweise in S-Konfiguration vor.

Untersuchungsergebnisse für erfindungsgemäße Verbindungen:

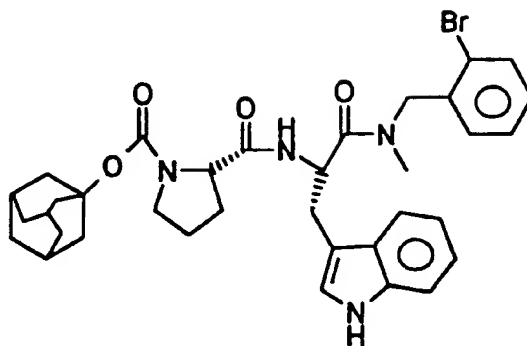
Die Rezeptoraffinität zum NK₁-Rezeptor (Substanz P-Rezeptor) wurde an humanen Lymphoblastoma-Zellen (IM-9) mit klonierten NK₁-Rezeptoren bestimmt, wobei die Verdrängung von ¹²⁵J-markierter Substanz P gemessen wird. Der NK₂-Bindungs-Test wird an transfizierten A20-Zellen durchgeführt, die den humanen NK₂-Rezeptor exprimieren. Die Verdrängung von ¹²⁵J-BN-Neusolinin A wird bestimmt.

Die so erhaltenen Ki₅₀-Werte betragen:

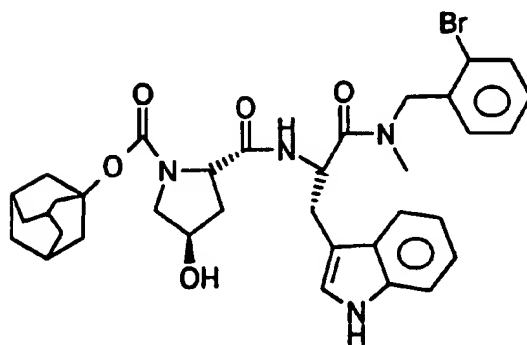
Verbindung	NK ₁ [nM]	NK ₂ [nM]
3	1	55
5	1,3	105
12	13	52
13	3	177
14	5	100
21	4,1	137
22	6,2	45
25	18,4	
36	1,1	38
47	0,28	68
52	0,41	122
59	0,4	77

Zusammenstellung der Beispiele:

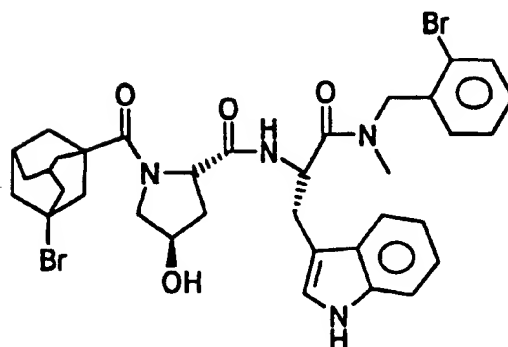
1.)

Fp.: 120-128°C; $[\alpha]_D^{20} = -16,4^\circ$ (DMSO)

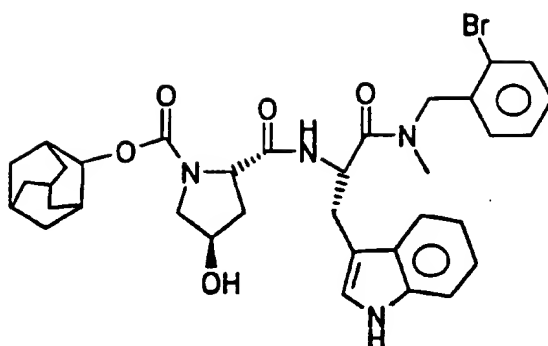
2.)

Fp.: 98-128°C; $[\alpha]_D^{20} = -19,0^\circ$ (DMSO)

3.)

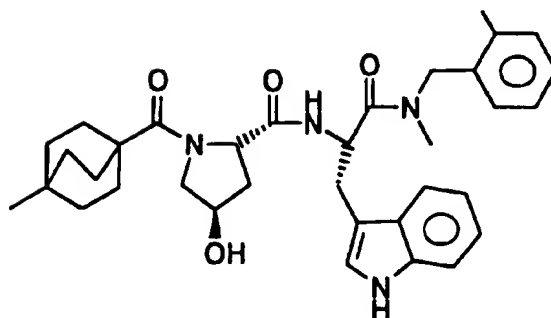
Fp.: 187-190°C; $[\alpha]_D^{20} = -8,4^\circ$ (DMSO)

4.)



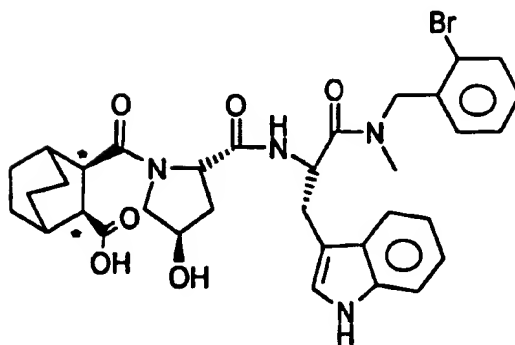
Fp.: 124-130°C; $[\alpha]_D^{20} = -19,1^\circ$ (DMSO)

5.)



Fp.: 187-189°C; $[\alpha]_D^{20} = -11,4^\circ$ (DMSO)

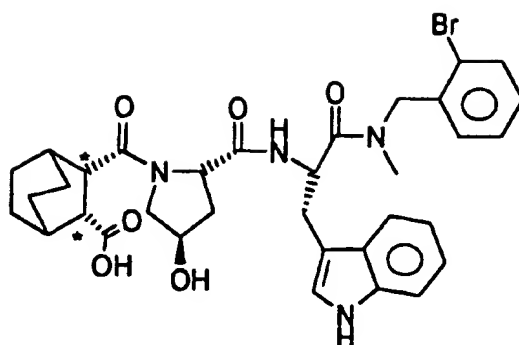
6.)



* = S,R od.
R,S

Fp.: 189-195°C; $[\alpha]_D^{20} = -41,2^\circ$ (DMSO)

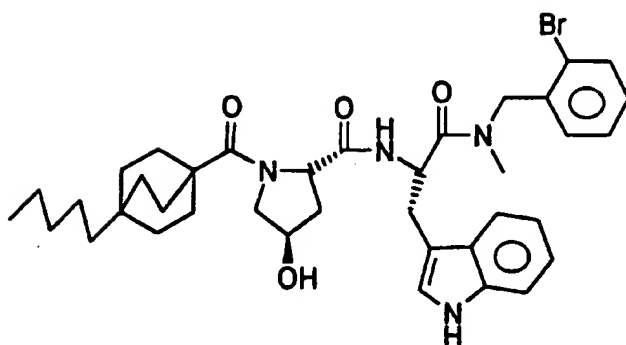
7.)



* = R,S od.
S,R

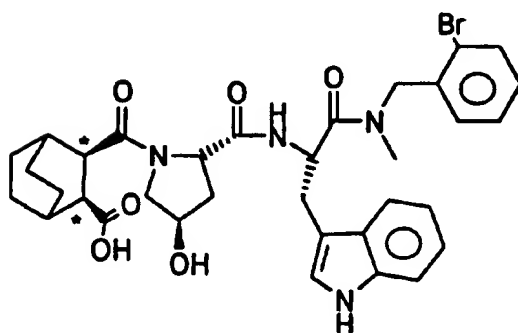
Fp.: 168-174°C; $[\alpha]_D^{20} = -38^\circ$ (DMSO)

8.)



Fp.: 201-204°C; $[\alpha]_D^{20} = -11,0^\circ$ (DMSO)

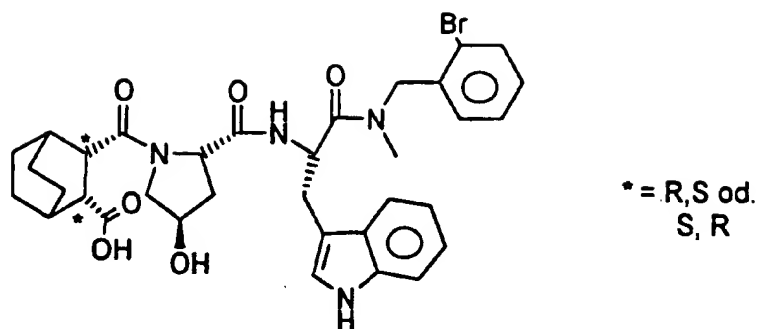
9.)



* = S,R od.
R,S

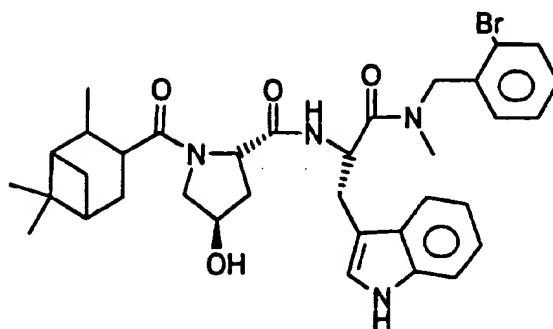
Fp.: 184-188°C; $[\alpha]_D^{20} = -7,6^\circ$ (DMSO)

10.)



Fp.: 160-165°C; $[\alpha]_D^{20} = -37,8^\circ$ (DMSO)

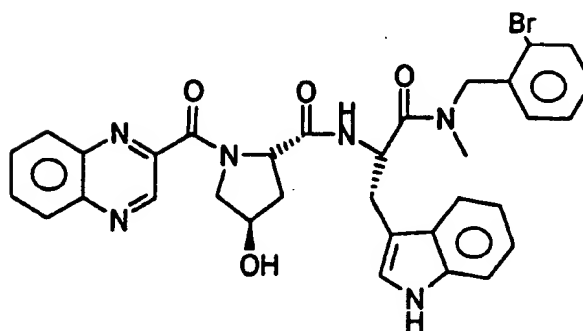
11.)



R¹-C(O)-: (+) - Pinancarbonyl

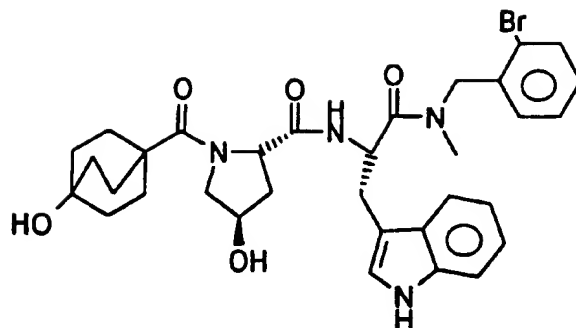
Fp.: 120-123°C; $[\alpha]_D^{20} = -10,3^\circ$ (DMSO)

12.)



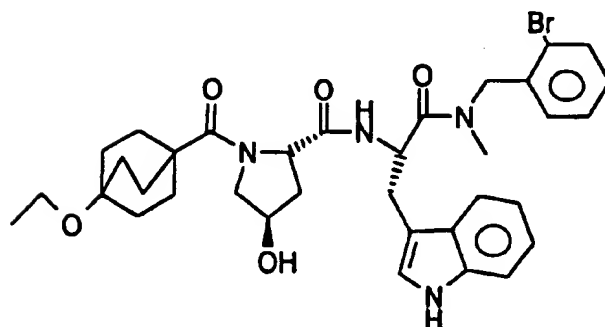
Fp.: 136-140°C; $[\alpha]_D^{20} = -140,8^\circ$ (DMSO)

13.)



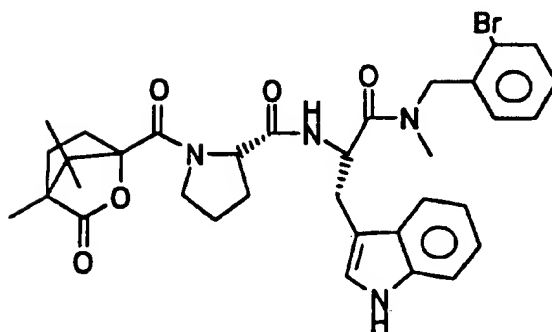
Fp.: 114-118°C; $[\alpha]_D^{20} = -12,0^\circ$ (DMSO)

14.)



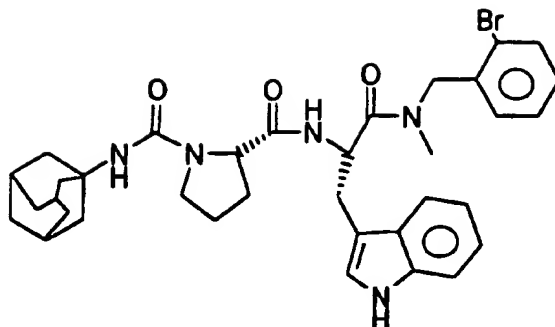
Fp.: 119-126°C; $[\alpha]_D^{20} = -11,2^\circ$ (DMSO)

15.)



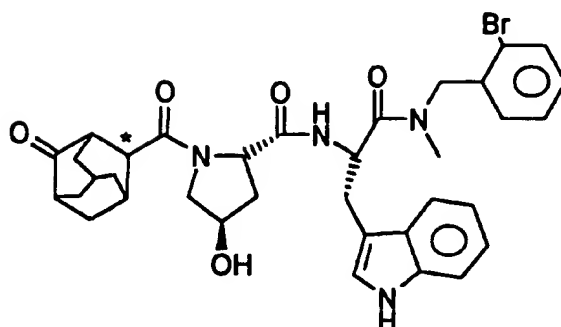
Fp.: 115°C; $[\alpha]_D^{20} = -20,6^\circ$ (DMSO)

16.)



Fp.: 124 - 127°C; $[\alpha]_D^{20} = -20,4^\circ$ (DMSO)

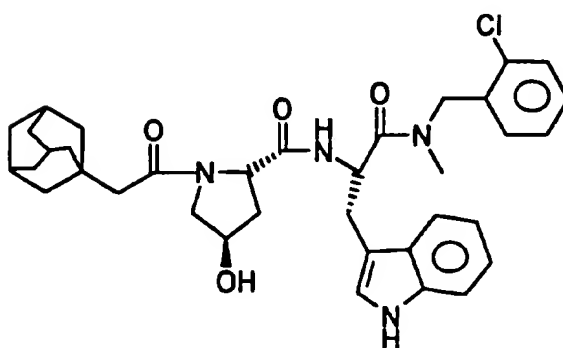
17.)



* = R/S

Fp.: 128 - 134°C; $[\alpha]_D^{20} = -32,8^\circ$ (DMSO)

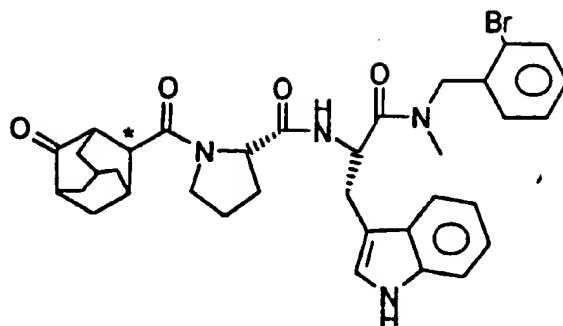
18.)



Fp.: 120 - 127°C; $[\alpha]_D^{20} = -25^\circ$ (DMSO)

22

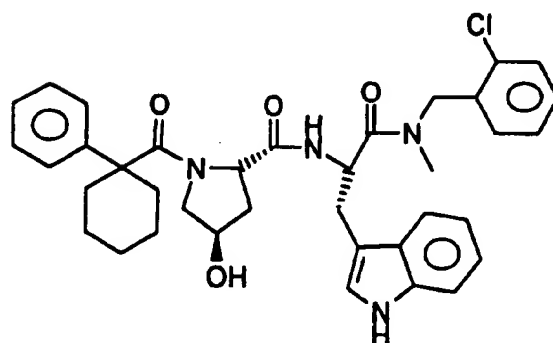
19.)



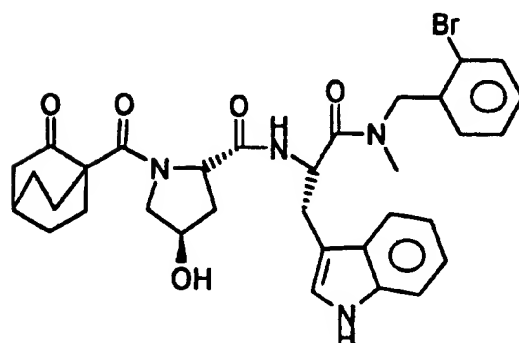
* = R/S

Fp.: 128 - 134°C; $[\alpha]_D^{20} = -35,6^\circ$ (DMSO)

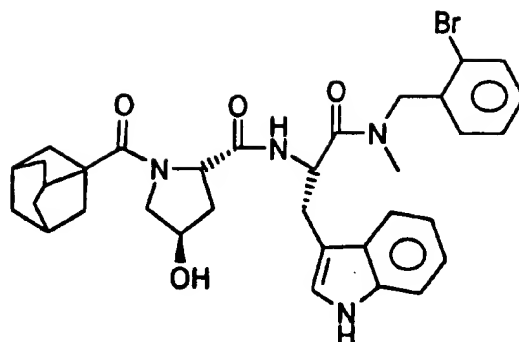
20.)

Fp.: 130 - 136°C; $[\alpha]_D^{20} = -26,2^\circ$ (DMSO)

21.)

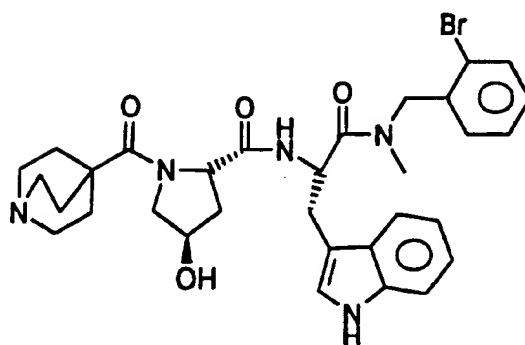
Fp.: 143°C; $[\alpha]_D^{20} = -4,8^\circ$ (DMSO)

22.)



Fp.: 160 - 165°C; $[\alpha]_D^{20} = -7,0^\circ$ (DMSO)

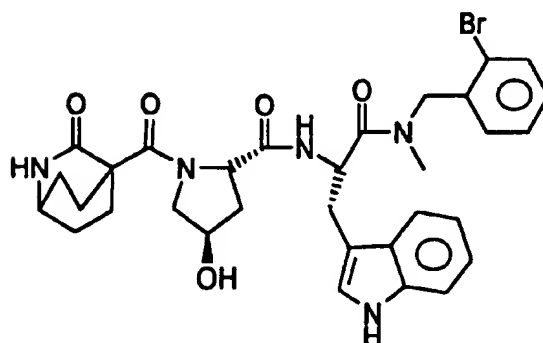
23.)



• HCl

Fp.: 196 - 201°C; $[\alpha]_D^{20} = -11,8^\circ$ (DMSO)

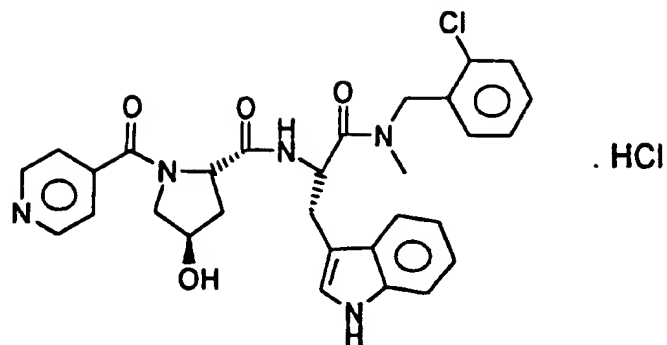
24.)



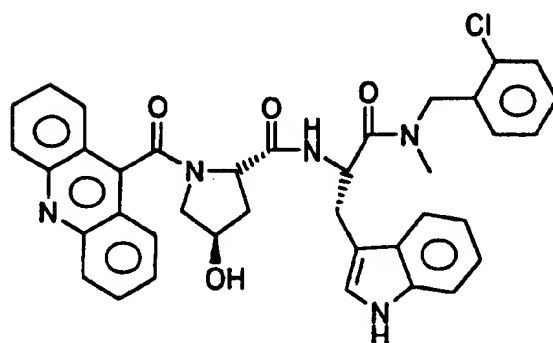
Fp.: 158 - 162°C; $[\alpha]_D^{20} = -10,8$ (DMSO)

24

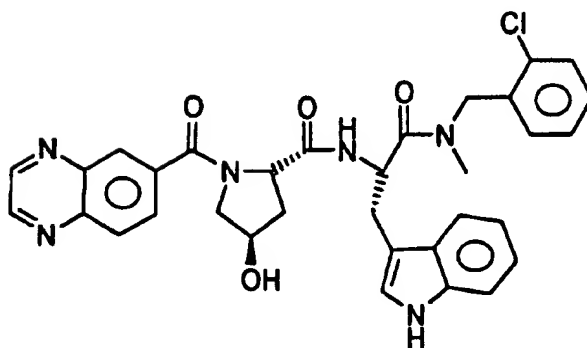
25.)

Fp.: 146 - 148°C; $[\alpha]_D^{20} = -64,8^\circ$ (DMSO)

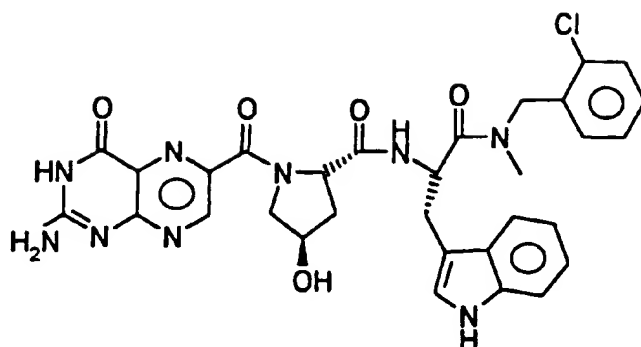
26.)



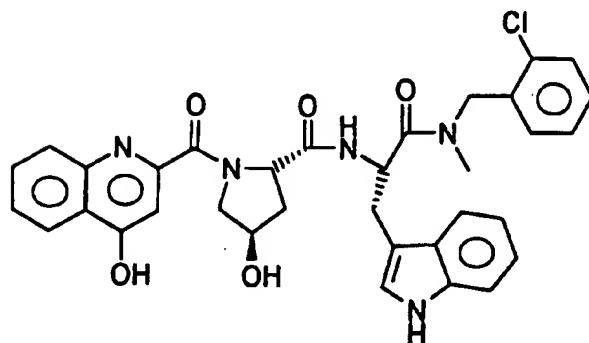
27.)

Fp.: 123 - 126°C; $[\alpha]_D^{20} = -86,8^\circ$ (DMSO)

28.)

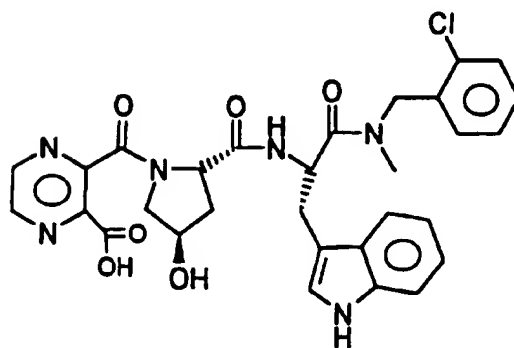


29.)



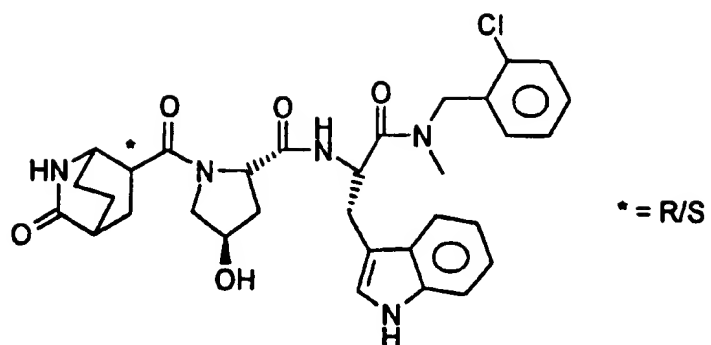
Fp.: 172 - 177°C; $[\alpha]_D^{20} = -70,4^\circ$ (DMSO)

30.)

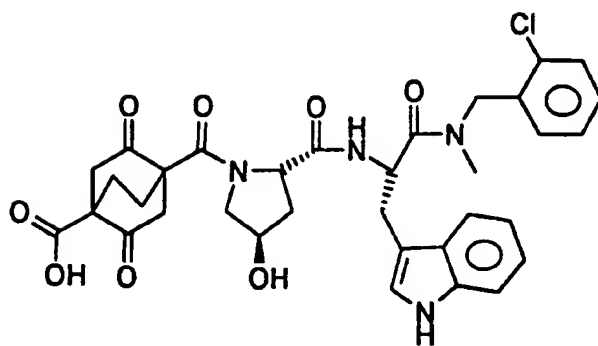


Fp.: 170°C (dec.); $[\alpha]_D^{20} = -70,4^\circ$ (DMSO)

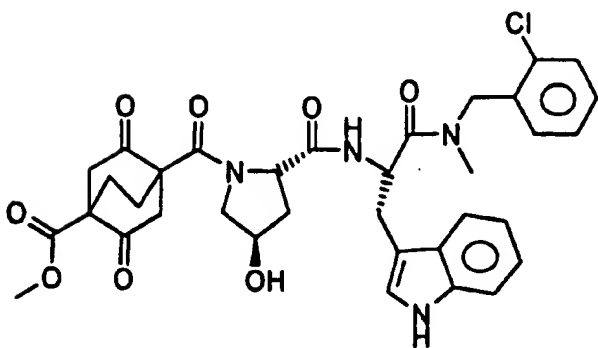
31.)



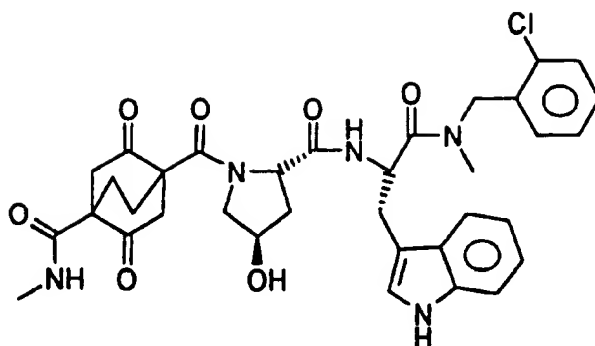
32.)



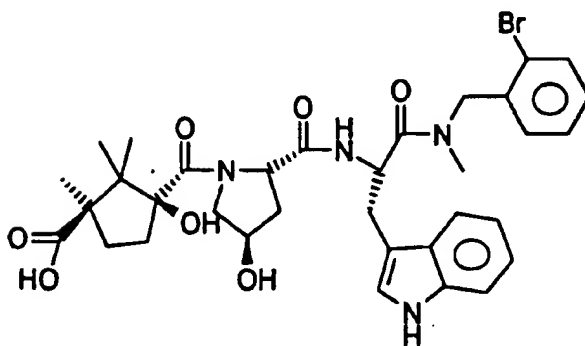
33.)



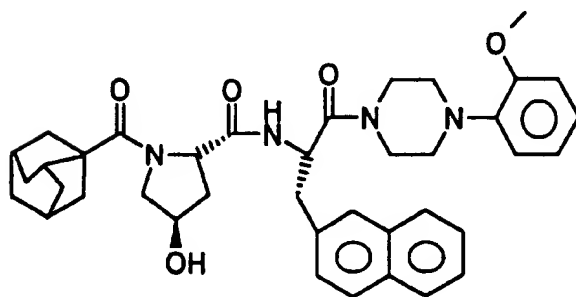
34.)



35.)

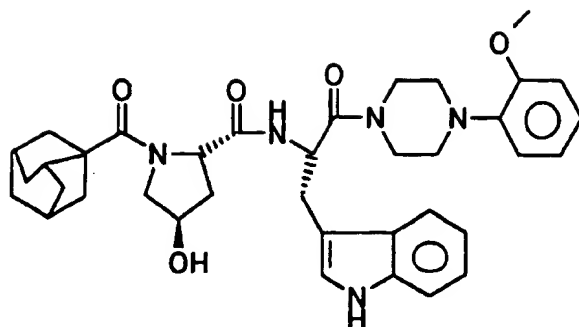


36.)

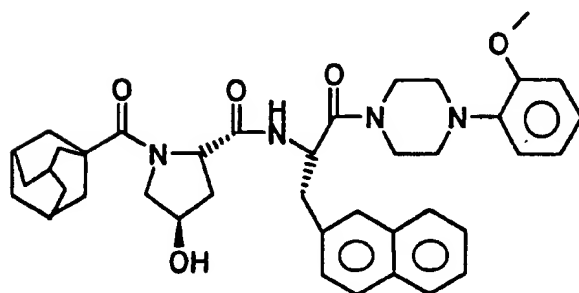


Fp.: 171-178 °C; $[\alpha]_D^{20} = -37,4^\circ$ (DMSO).

37.)

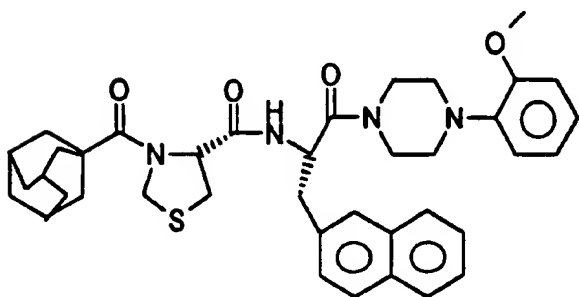


38.)

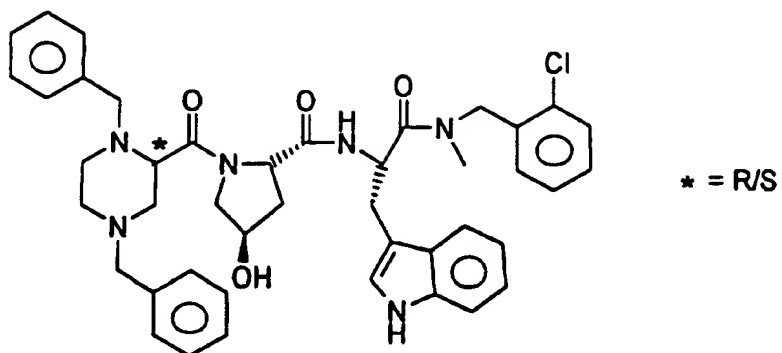


Fp.: 185°C; $[\alpha]_D^{20} = -37,2^\circ$ (DMSO)

39.)

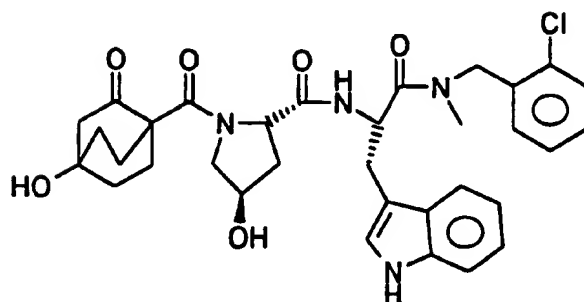


40.)

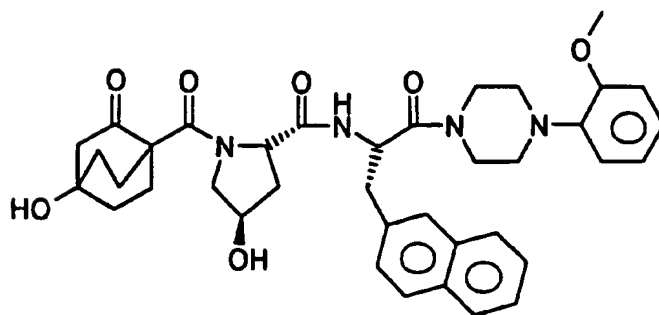


Fp.: 126 - 128°C; $[\alpha]_D^{20} = -15,8^\circ$ (DMSO)

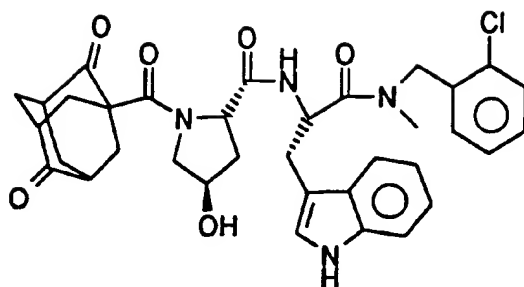
41.)



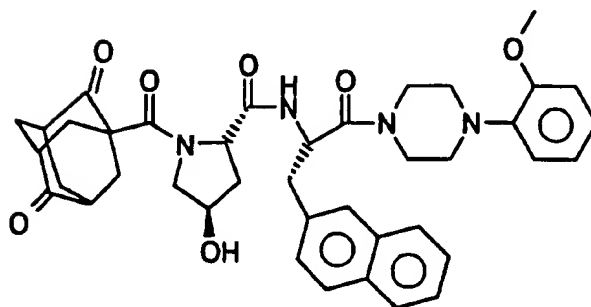
42.)



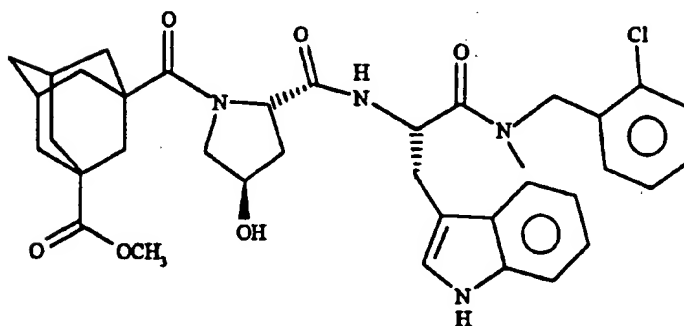
43.)



44.)



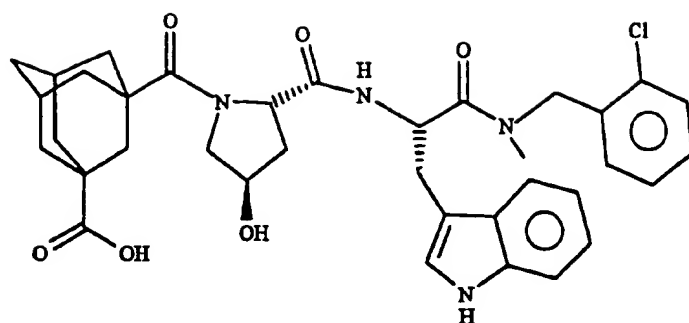
45.)



Fp.: 198-200 °C.
 $[\alpha]_D^{20} = -5,8^\circ$ (DMSO).

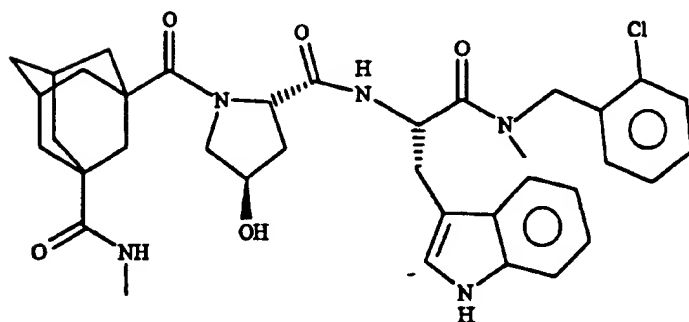
31

46.)



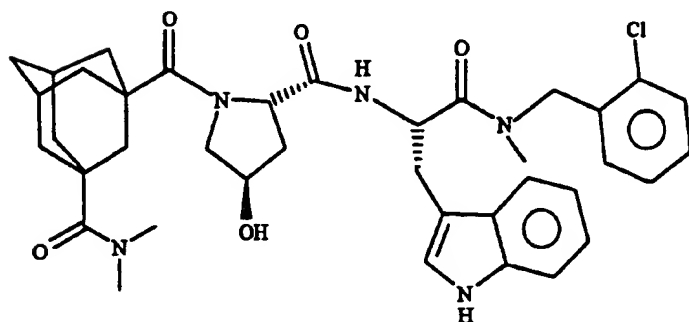
Fp.: 200-204 °C.
[α]_D²⁰ = - 7 ° (DMSO).

47.)



Fp.: 120-125 °C.
[α]_D²⁰ = - 5,4 ° (DMSO).

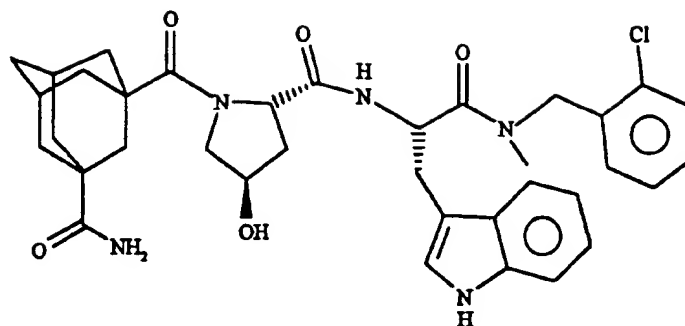
48.)



Fp.: 120-125 °C.
[α]_D²⁰ = - 5,6 ° (DMSO).

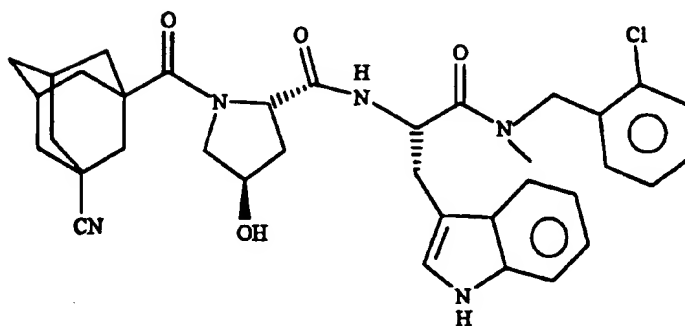
32

49.)

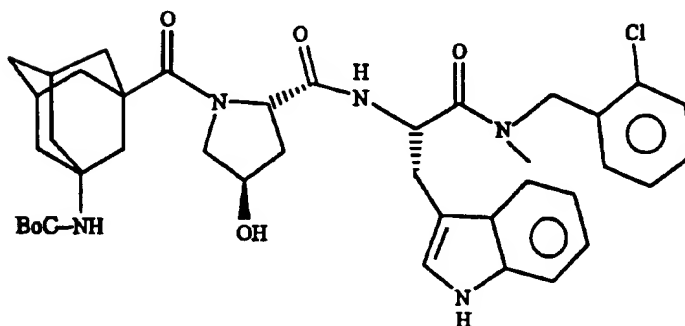


Fp.: 142-147 °C.
[α]_D²⁰ = - 1,8 ° (DMSO).

50.)



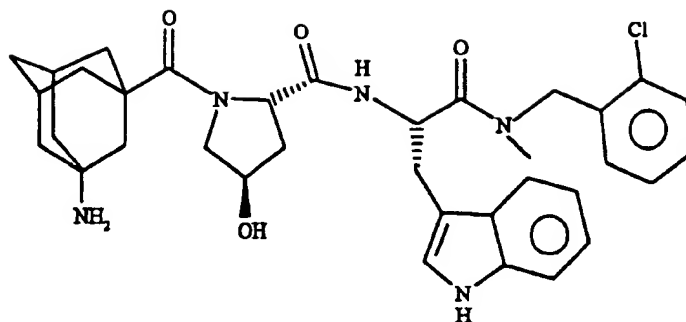
51.)



Fp.: 146-148 °C.
[α]_D²⁰ = - 3,8 ° (DMSO).

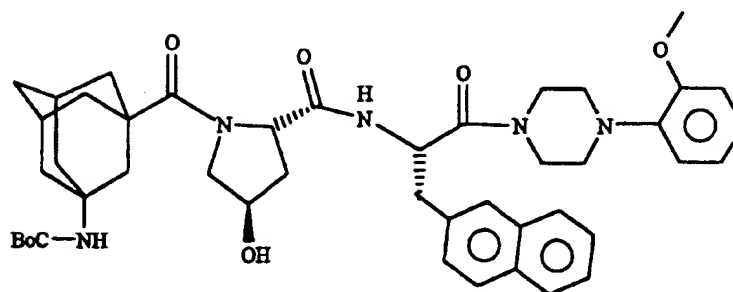
33

52.)



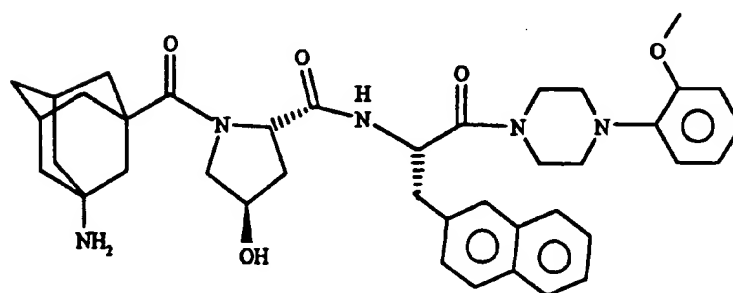
Fp.: 198-202 °C.
[α]_D²⁰ = - 7,4 ° (DMSO).

53.)



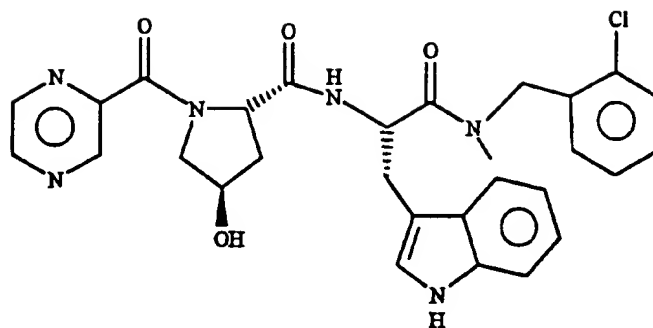
Fp.: 130-138 °C.
[α]_D²⁰ = - 30 ° (DMSO).

54.)

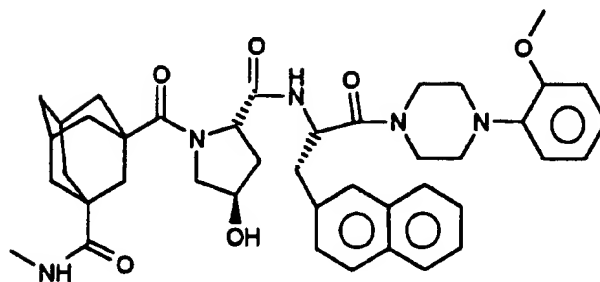


Fp.: 194-197 °C.
[α]_D²⁰ = - 30 ° (DMSO).

55.)

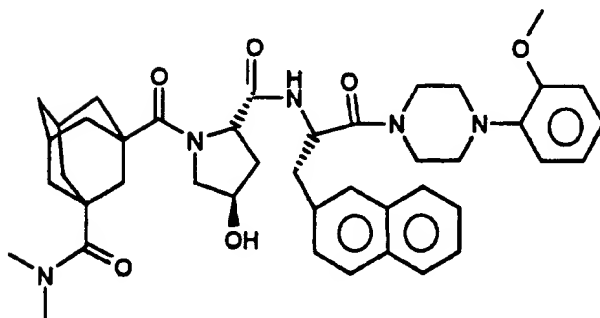


56.)



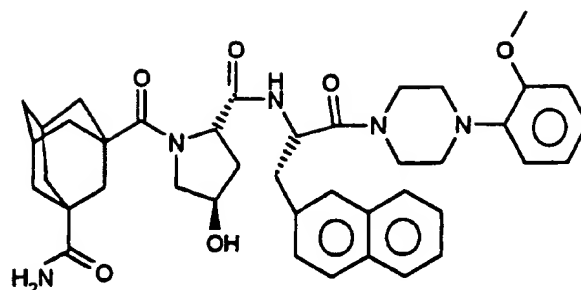
Fp.: 122-127 °C.
[α]_D²⁰ = - 35 ° (DMSO)

57.)



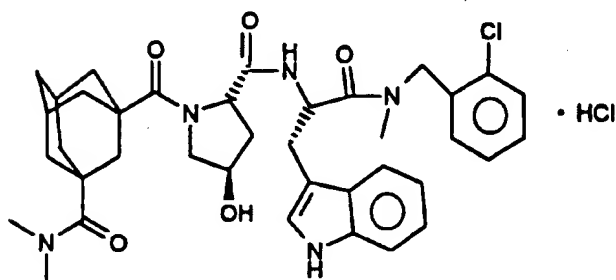
Fp.: 116-122°C;
[α]_D²⁰ = - 33,4 ° (DMSO).

58.)



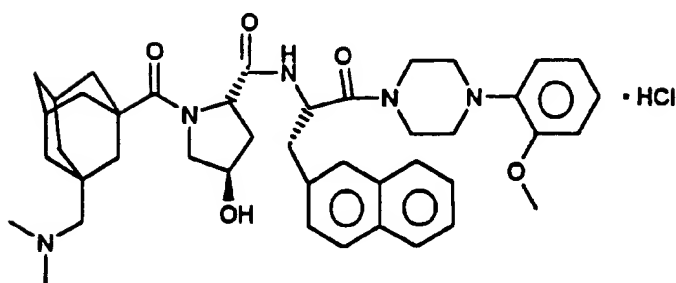
Fp.: 130-138°C.
[α]_D²⁰ = - 31,6° (DMSO)

59.)



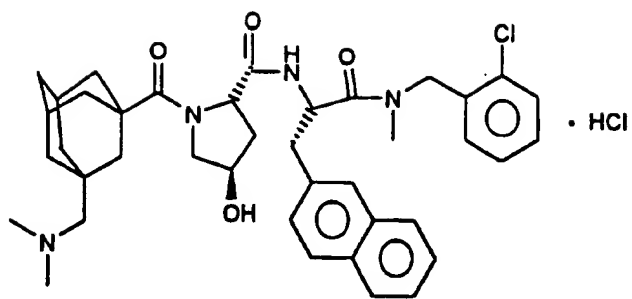
Fp.: 128-138 °C.
[α]_D²⁰ = - 6,6 ° (DMSO).

60.)



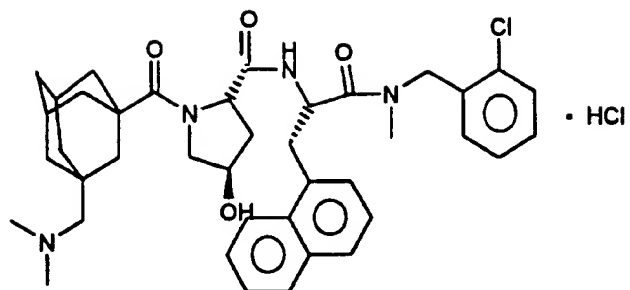
Fp.: 128-138 °C.
[α]_D²⁰ = - 30° (DMSO).

61.)



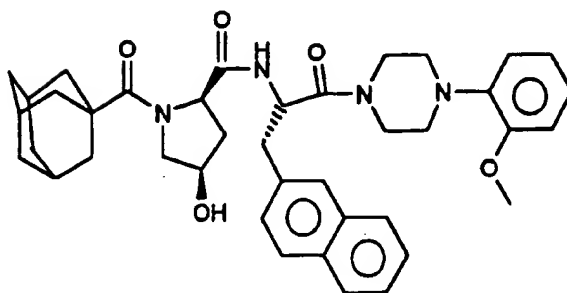
Fp.: 130-135 °C.
[α] ₂₀ = -18 ° (DMSO)
D

62.)



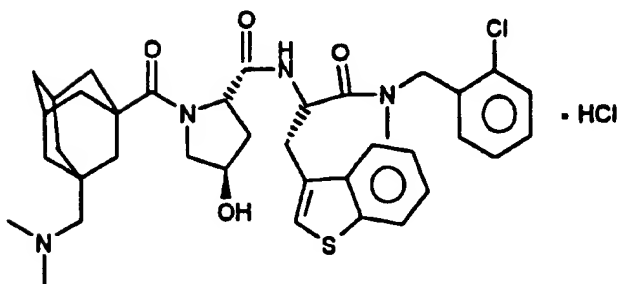
Fp.: 130-135 °C.
[α]_D²⁰ = 0° (DMSO).

63.)



Fp.: 103-106 °C.
[α]_D²⁰ = -45,4° (DMSO).

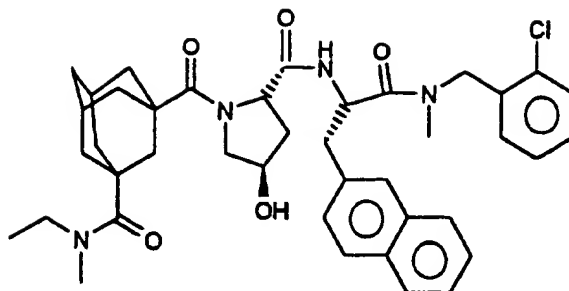
64.)



Fp.: 129 - 136 °C.
[α]_D²⁰ = -17,6° (DMSO).

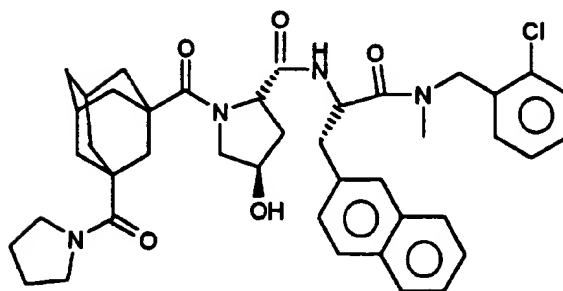
38

65.)



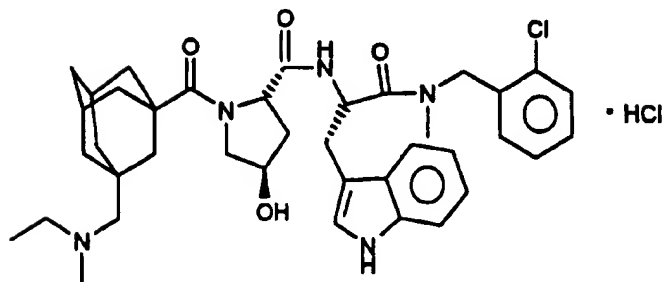
Fp.: 94-98 °C.
[α]_D²⁰ = - 19,4 ° (DMSO).

66.)



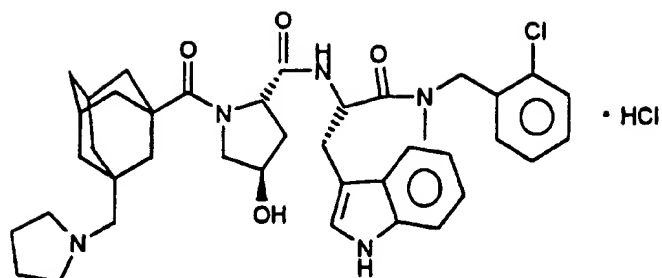
Fp.: 107-110 °
[α]_D²⁰ = - 18,4 ° (DMSO).

67.)



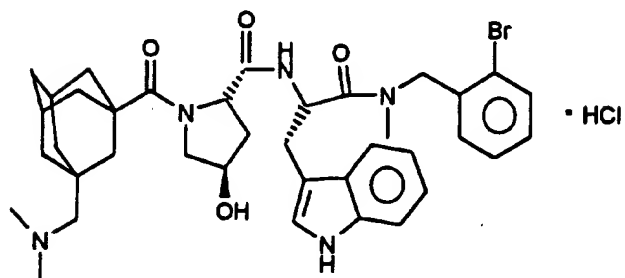
Fp.: 126-128 °C.
[α]_D²⁰ = - 8° (DMSO).

68.)



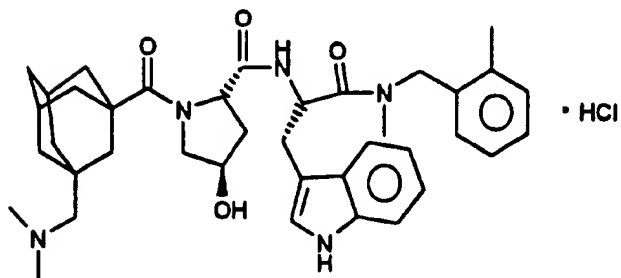
Fp.: 153-158 °C.
 $[\alpha]_D^{20} = -7,8^\circ$ (DMSO)

69.)



Fp.: 153-163 °C (Zers.)
 $[\alpha]_D^{20} = -8,2^\circ$ (DMSO)

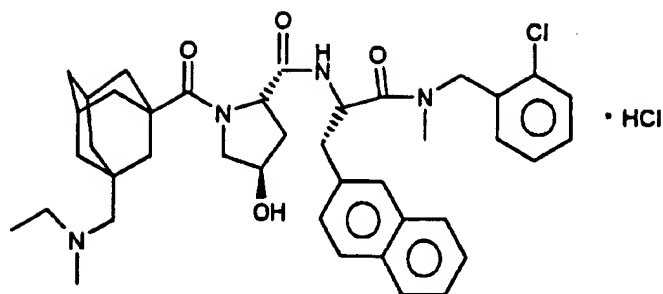
70.)



Fp.: 156-164 °C (Zers.)
 $[\alpha]_D^{20} = -9,4^\circ$ (DMSO)

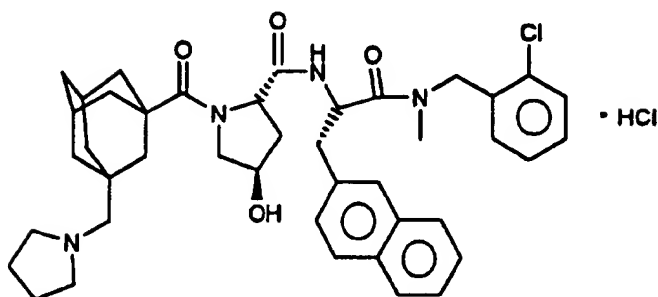
40

71.)



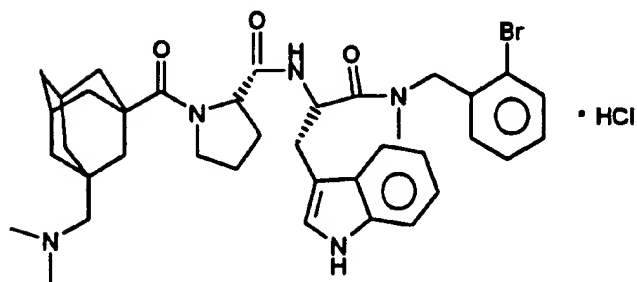
Fp.: 129-136 °C.
[α]_D²⁰ = - 19,6° (DMSO)

72.)



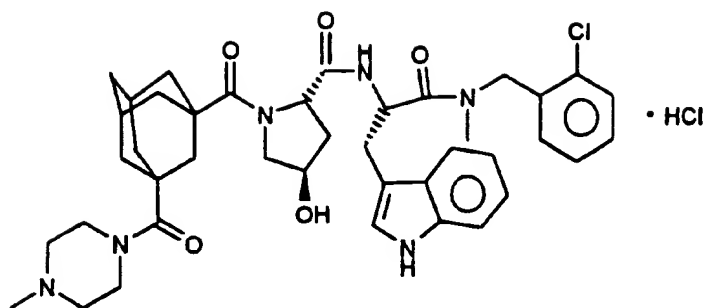
Fp.: 139-146 °C.
[α]_D²⁰ = - 18,6° (DMSO)

73.)



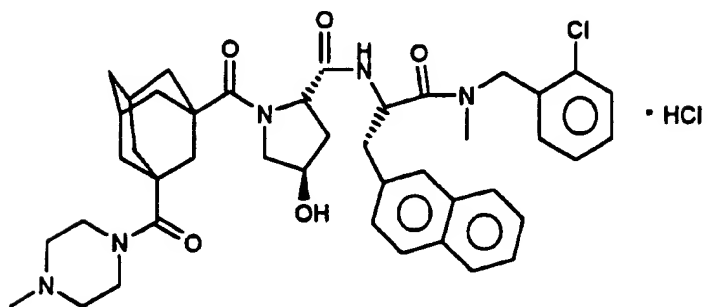
Fp.: 129-135 °C.
[α]_D²⁰ = - 17,4° (DMSO)

74.)



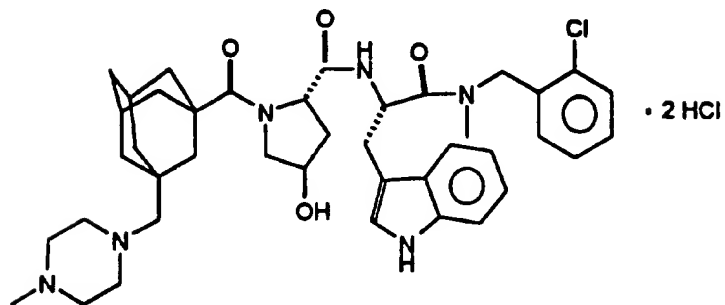
Fp.: 172-176 °C;
[α]_D²⁰ = -7,8° (DMSO)

75.)



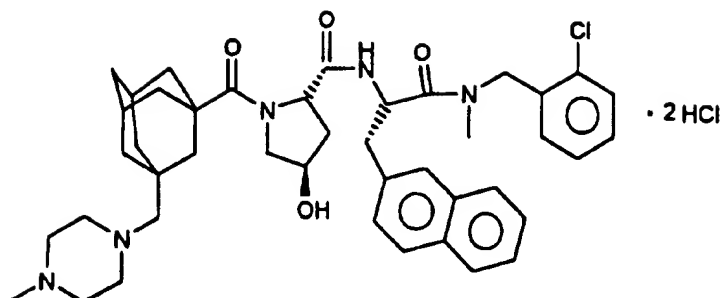
Fp.: 138-145 °C;
[α]_D²⁰ = -18,4° (DMSO)

76.)



Fp.: 181-187 °C.
[α]_D²⁰ = -7,2 (DMSO)

77.)



Fp.: 150-155 °C.
 $[\alpha]_D^{20} = -18^\circ$ (DMSO)

Von diesen Verbindungen sind Verbindungen 3, 5, 12, 13, 14, 21, 22, 36, 47, 52 und 59 bevorzugt.

In der Darstellung der obigen Formeln wurde die Art verwendet, bei der CH_3 -Gruppen nicht ausgeschrieben werden.

Verbindung 1 zum Beispiel enthält in der Gruppe NR^2R^3 als R^2 eine Methylgruppe.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen sind wertvolle Neurokinin (Tachykinin)-Antagonisten, die sowohl Substanz P-Antagonismus, als auch Neurokinin A- bzw. Neurokinin-B-antagonistische Eigenschaften besitzen. Sie sind nützlich zur Behandlung von und zur Vorbeugung gegenüber Neurokinin-vermittelten Krankheiten:

Behandlung oder Vorbeugung von entzündlichen und allergischen Erkrankungen der Atemwege, wie Asthma, chronische Bronchitis, hyperreagible Atemwege, Emphysem, Rhinitis, Husten,

der Augen, wie Konjunktivitis und Iritis,

der Haut, wie Dermatitis bei Kontaktekzem, Urtikaria, Psoriasis, Sonnenbrand, Insektenstiche, Juckreiz, sensible oder überempfindliche Haut,

des Magen-Darm-Traktes, wie Magen- und Duodenalgeschwüre, Colitis Ulcerosa, Morbus Crohn, Colon irritabile, M. Hirschsprung,

der Gelenke, wie rheumatoide Arthritis, reaktive Arthritis und Reiter-Syndrom;

zur Behandlung von Erkrankungen des Zentralnervensystems, wie Demenz, M. Alzheimer, Schizophrenie, Psychosen, Depression, Kopfschmerzen (z.B. Migräne oder Spannungskopfschmerzen), Epilepsie;

Behandlung von Herpes zoster sowie postherpetischer Schmerzen, von Tumoren, Kollagenosen, einer Dysfunktion der ableitenden Harnwege, von Hämorrhoiden, von Übelkeit und Erbrechen, ausgelöst z.B. durch Bestrahlung oder Zytostatikatherapie oder Bewegung und Schmerzzuständen aller Art.

Von besonderem medizinischem Interesse sind Verbindungen deren NK₁- und NK₂-Werte von ähnlicher Größenordnung sind.

Die Erfindung betrifft daher auch die Verwendung der erfindungsgemäßen Verbindungen als Heilmittel und pharmazeutische Zubereitungen, die diese Verbindungen enthalten. Bevorzugt ist die Anwendung am Menschen. Die Applikation der erfindungsgemäßen Verbindungen kann intravenös, subcutan, intramuskulär, intraperitoneal, intranasal, inhalativ, transdermal, gewünschtenfalls durch Iontophorese oder literaturbekannte Enhancer gefördert, und oral erfolgen.

Zur parenteralen Applikation werden die Verbindungen der Formel I oder deren physiologisch verträglichen Salze, eventuell mit den dafür üblichen Substanzen wie Lösungsvermittler, Emulgatoren oder weitere Hilfsstoffe in Lösung, Suspension oder Emulsion gebracht. Als Lösungsmittel kommen z.B. in Frage: Wasser, physiologische Kochsalzlösungen oder Alkohole, z.B. Ethanol, Propandiol oder Glycerin, Zuckerlösungen wie Glucose- oder Mannit-Lösungen oder auch eine Mischung aus verschiedenen Lösungsmitteln.

Außerdem können die Verbindungen durch Implantate, z.B. aus Polylactid, Polyglycolid oder Polyhydroxybuttersäure bzw. intranasale Zubereitungen appliziert werden.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen können nach allgemein bekannten Methoden der Amino- und Peptidchemie hergestellt werden, indem man schrittweise die jeweiligen Aminosäuren, Säuren und Amine kondensiert und die so erhaltene Verbindung in freier Form oder in Form des gewünschten Salzes isoliert.

Die erfindungsgemäßen Aminosäurederivate der Formel I



können aus den Teilen $R^1-R^{11}OH$, $H-A^1-OH$, $H-A^2-OH$ und $HN(R^3)R^2$ aufgebaut werden, wobei die Sequenz der Kupplungen von rechts nach links, von links nach rechts oder durch Kupplung der Einheiten $R^1-R^{11}-A^1-OH$ und $H-A^2-N(R^3)R^2$ (Fragmentkupplungen) erfolgen kann.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen können nach allgemein bekannten Methoden der Peptidchemie, wie z.B. in "Houben-Weyl, Methoden der organischen Chemie, Bd. 15/2", beschrieben oder nach der Festphasenpeptidsynthese (z.B. R.C. Sheppard, Int. J. Pept. Prot. Res., 21, 118 [1983]) oder gleichwertigen bekannten Methoden hergestellt werden. Dabei werden die jeweiligen Aminosäuren oder Aminosäureteilsequenzen schrittweise

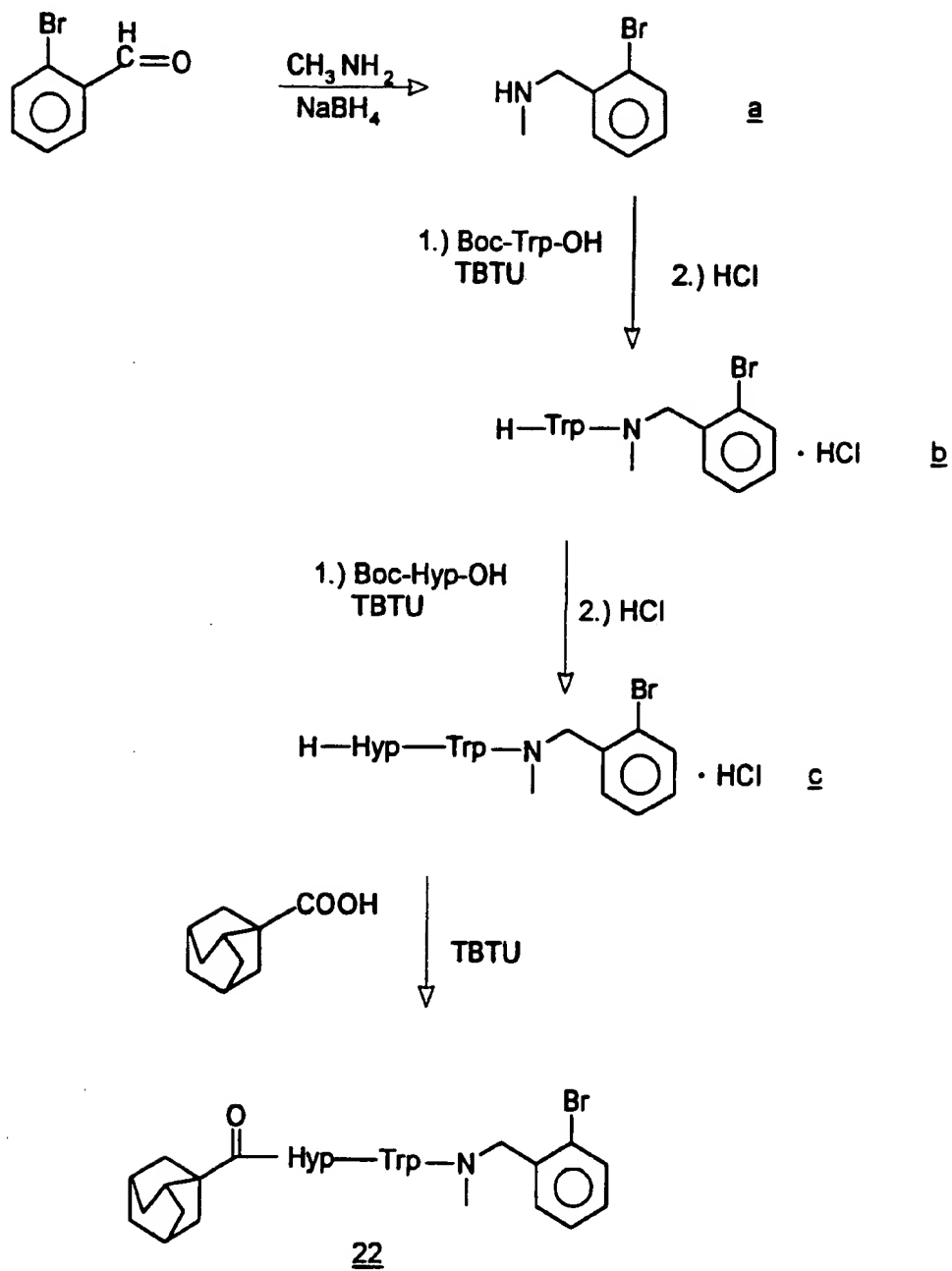
kondensiert und die so erhaltenen Peptide werden in freier Form oder in Form der gewünschten Salze isoliert. Als Aminoschutzgruppen werden die in "Houben-Weyl, Methoden der organischen Chemie, Bd. 15/1" beschriebenen verwendet, wobei in konventionellen Synthesen die Benzyloxycarbonylgruppe (Z) und in Festphasensynthesen die Fluorenylmethoxycarbonylgruppe (Fmoc) bevorzugt wird. Die Seitenkette des Arginins wird im Fall der konventionellen Synthese durch Protonierung geschützt, im Fall der Festphasensynthese wurde die Mtr-Gruppe verwendet. In der Festphasenpeptidsynthese werden auch seitenkettengeschützte Aminosäuren eingesetzt; deren Schutzgruppen z.B. t-Butoxycarbonyl, N(π)-tert. butoxymethyl, Butyl und tert. Butyl sind. Die speziellen Synthesebedingungen sind dem nachfolgenden Beispiel zu entnehmen.

Zur Synthese der Verbindungen der allgemeinen Formel I nach der Festphasensynthese werden zunächst die Dipeptidcarbonsäuren synthetisiert, die in Lösung zu den Dipeptidamiden umgesetzt werden. Als Ankergruppen sind folgende geeignet

1. Benzylester (G. Barang, R.B. Merrifield, Peptides 2, 1 (1980) Eds. E. Gross, J. Meienhofer, Academic Press, New York)
2. PAM-Anker (R.B. Merrifield, J. Am. Chem. Soc. 85, 2149 (1966))
3. Wang-Anker (S.-S. Wang, J. Am. Chem. Soc. 95, 1328 (1973))
4. SASRIN-Anker (M. Mergler, R. Tanner, J. Gostuli, P. Grogg, Tetrah. Lett. 29, 4005 (1988)).

Beispiel (Verbindung 22)

Syntheschema



Herstellung von a:

29,4 g o-Brombenzaldehyd und 81 ml wässrige, 40%ige Methylamin-Lösung werden mit 238 ml THF vereint, und bei RT werden portionsweise innerhalb 25 Min. 19 g NaBH₄ hinzugegeben. Man läßt über Nacht bei RT stehen, engt am Rotationsverdampfer ein, und rührt den Rückstand in Eiswasser ein. Die wässrige Phase wird 2x mit Ether extrahiert und die vereinigten Etherphasen unter vermindertem Druck eingeeengt. Nach Chromatographie an Kieselgel mit Essigester bzw. Essigester/Methanol (4:1) als Fließmittel erhält man 18,5 g N-Methyl-2-brombenzylamin (a) in Form einer gelblichen Flüssigkeit. Ausbeute: 58%.

Herstellung von b:

18,4 g Boc-Trp-OH, 12,1 g a und 20,4 g TBTU werden in 430 ml DMF gelöst, mit 17,5 ml TEA versetzt und die Mischung 1 h bei RT gerührt. Man gießt die Reaktionsmischung in 3 l halbkonz. NaHCO₃-lsg. und saugt den entstandenen Niederschlag ab. Man löst in ca. 400 ml CH₂Cl₂, trennt vom abgeschiedenen Restwasser ab und engt am Rotationsverdampfer ein. Der Rückstand (ca. 28,6 g) wird mit ca 290 ml 4 N HCl in Dioxan und 29 ml Anisol versetzt, durch kurze Behandlung im Ultraschallbad homogenisiert und 45 Min. bei RT stehen gelassen. Es wird unter vermindertem Druck eingeeengt, der Rückstand mit Ether verrührt, abgesaugt, mit Ether gewaschen und getrocknet. Man erhält 25,9 g H-Trp-N(Me)-2-brombenzylamid Hydrochlorid (b) in Form beiger Kristalle. Ausbeute: 97%.

Herstellung von c:

12,5 g b, 6,84 g Boc-Hyp-OH, 10,4 g TBTU, 10 ml TEA und 250 ml DMF werden vereint und 3 h bei RT gerührt. Die Reaktionsmischung wird in ein Gemisch aus 0,5 l gesättigter NaHCO₃-lsg. und 2,2 l Wasser eingerührt, der entstandene Niederschlag abgesaugt, mit Wasser gewaschen und im Exsikkator getrocknet. Die weiße Festsubstanz (15,6 g) wird mit 130 ml 4 N HCl und 13 ml Anisol versetzt, im Ultraschallbad homogenisiert und 75 Min. bei RT stehen gelassen. Es wird am Rotavapor eingeeengt, der Rückstand mit Ether verrührt, abgesaugt, mit Ether gewaschen und getrocknet. Man erhält 13,8 g H-Hyp-Trp-N(Me)-2-brombenzylamid Hydrochlorid (c) in Form beiger Kristalle. Ausbeute: 87%.

Herstellung von 22:

0,17 g 3-Noradamantancarbonsäure, 0,54 g c, 0,3 ml TEA, 0,35 g TBTU und 15 ml DMF werden vereinigt, durch Zusatz von weiterem TEA der pH-Wert auf 8-8,5 eingestellt und 135 Min. bei RT belassen. Die Reaktionsmischung wird in 150 ml halbkonz. NaHCO₃-lsg. eingerührt und der entstandene Niederschlag abgesaugt, mit Wasser gewaschen und im Exsikkator getrocknet. Die erhaltene Rohsubstanz wird über eine Kieselgelsäule mittels Essigester/Methanol (4:1) chromatographiert. Nach Einengen, Digerieren mit Ether, Absaugen, Waschen mit Ether und Trocknen erhält man 0,28 g 3-Noradamantancarbonyl-Hyp-Trp-N(Me)-2-brombenzylamid (22) in Form beiger Kristalle. Ausbeute 43%.

Fp.: 160 - 165°C; $[\alpha]_D^{20} = -7,0^\circ$ (DMSO)

Pharmazeutische Zubereitungen:Injektionslösung

200 mg	Wirksubstanz *	
1,2 mg	Monokaliumdihydrogenphosphat = KH_2PO_4)
0,2 mg	Dinatriumhydrogenphosphat = $\text{NaH}_2\text{PO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$)(Puffer)
94 mg	Natriumchlorid) (Isotonans)
oder)
520 mg	Glucose)
4 mg	Albumin	(Proteasenschutz)
q.s.	Natronlauge)
q.s.	Salzsäure) ad pH 6
ad 10 ml	Wasser für Injektionszwecke	

Injektionslösung

200 mg	Wirksubstanz*
94 mg	Natriumchlorid
oder	
520 mg	Glucose
4 mg	Albumin
q.s.	Natronlauge)
q.s.	Salzsäure) ad pH 9
ad 10 ml	Wasser für Injektionszwecke

Lyophilisat

200 mg	Wirksubstanz*
520 mg	Mannit (Isotonans/Gerüstbildner)
4 mg	Albumin

Lösungsmittel 1 für Lyophilisat

10 ml Wasser für Injektionszwecke

Lösungsmittel 2 für Lyophilisat

20 mg Polysorbat®80 = Tween®80

(oberflächenaktiver Stoff)

10 ml Wasser für Injektionszwecke

*** Wirksubstanz:**

erfindungsgemäße
Verbindungen, z.B. die des
Beispiels 22.

Dosis für Mensch von 67 kg: 1 bis 500 mg

Patentansprüche:

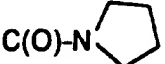
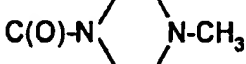
1. Aminosäurederivat der allgemeinen Formel I

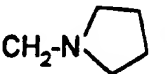



oder dessen pharmazeutisch annehmbares Salz, worin

R¹

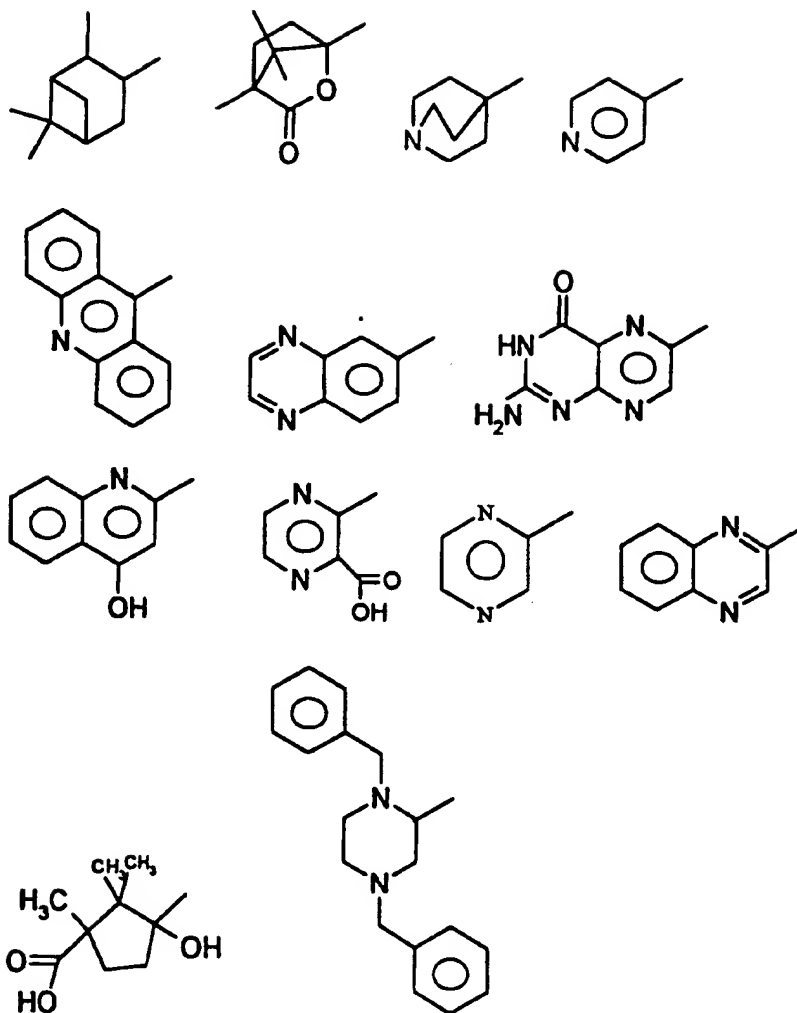
(a) Adamantyl oder Noradamantyl ist, welche unsubstituiert sind oder durch X¹ oder durch eine oder 2 Oxogruppen substituiert sind, worin X¹ Halogen, COOH, C(O)NH₂, C(O)OAlkyl, C(O)NHAlkyl, C(O)N(Alkyl)₂, [worin Alkyl für Methyl, Ethyl, Propyl, Butyl oder Pentyl

steht], , , CH₂NH₂, CH₂NH Alkyl, CH₂N(Alkyl)₂ [worin Alkyl für Methyl, Ethyl, Propyl, Butyl oder Pentyl

steht], , , CN, NH₂ oder NH(Sch) [worin Sch für Methyloxycarbonyl, Ethyloxycarbonyl oder Phenyl (C₁ oder 2alkyl)oxycarbonyl steht, wobei das Phenyl unsubstituiert ist oder durch Halogen, (C₁-C₅)Alkyl oder (C₁-C₅)Alkoxy substituiert ist] bedeutet; oder

(b) ein gesättigter 6-Ring ist, der aus 6 C-Atomen oder 5 C-Atomen und einem N-Atom besteht, der eine -CH₂-CH₂-Brücke zwischen zwei in p-Stellung befindlichen C-Atomen enthält, der unsubstituiert ist oder durch X² und/oder eine oder zwei Oxogruppen substituiert ist; worin X² Halogen, Alkyl, OH, O-Alkyl, C(O)Oalkyl, COOH, C(O)NH₂, C(O)OAlkyl, C(O)NHAlkyl, C(O)N(Alkyl)₂, [worin Alkyl für Methyl, Ethyl, Propyl, Butyl oder Pentyl steht], CN, NH₂ oder NH(Sch) [worin Sch für Methyloxycarbonyl, Ethyloxycarbonyl oder Phenyl- (C₁ oder 2alkyl)oxycarbonyl steht, wobei das Phenyl unsubstituiert ist oder durch Halogen, (C₁-C₅)alkyl oder (C₁-C₅)alkoxy substituiert ist] bedeutet; oder

(c) einer der Ringe



ist; oder

(d) wenn R¹¹ -C(C₅H₁₀)-C(O)- ist, Phenyl ist;

R¹¹

-C(O)-, -CH₂-C(O)-, -C(C₅H₁₀)-C(O)-, -NH-C(O)- oder
-O-C(O)- bedeutet;

A¹

D- oder L-Serin (Ser), D- oder L-Threonin (Thr), D- oder L-alloThreonin,
D- oder L- Prolin (Pro), D- oder L-Didehydroprolin (Δ Pro) wie
beispielsweise 3,4-Didehydroprolin (Δ (3,4)-Pro), D- oder

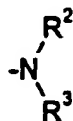
L-Hydroxyprolin (Pro(OH)) wie beispielsweise 3-Hydroxyprolin (Pro(3OH)) und 4-Hydroxyprolin (Pro(4OH)), D- oder L-Thiazolidin-4-carbonsäure, D- oder L- Aminoprolin (Pro(NH₂)) wie beispielsweise 3-Aminoprolin (Pro(3NH₂)) und 4-Aminoprolin (Pro(4NH₂)), D- oder L- Pyroglutaminsäure (pGlu), D- oder L-Hydroxypiperidincarbonsäure wie beispielsweise 5-Hydroxypiperidin-2-carbonsäure, wobei enthaltene Hydroxy- und Aminogruppen durch übliche Schutzgruppen (z.B. Acyl, Carbamoyl oder Aralkyl (insbesondere Benzyl) geschützt sein können;

A²

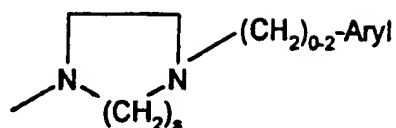
eine lipophile α -Aminosäure ist, die eine Phenyl-, 1-, 2- oder 3-fach substituierte Phenyl-, Heteroaryl-, oder eine Naphthylgruppe enthält, und diese Ringgruppe durch -CH₂- oder -CH₂-CH₂- vom Backbone der Aminosäure getrennt ist, (wobei die Substituenten der Phenylgruppe unabhängig voneinander Halogen, Trihalogenomethyl, Alkoxy oder Alkyl sind);

R² und R³

unabhängig voneinander Alkyl, Arylalkyl oder Heteroarylalkyl bedeuten (worin Aryl für Phenyl, 1, 2 oder 3-fach substituiertes Phenyl oder Naphthyl steht; die Substituenten der Phenylgruppe unabhängig voneinander Halogen, Trihalogenomethyl, Alkoxy, Alkyl, Alkylthio, Hydroxy, Trifluormethoxy, Dialkylamino oder Cyano sind oder 2 benachbarte Positionen der Phenylgruppe durch -O-(CH₂)₁ oder 2-O- verbunden sind; Heteroaryl für Indolyl, Pyridyl, Pyrrolyl, Imidazolyl oder Thienyl steht; und die Alkyl- bzw. Alkoxygruppe 1 bis 3 Kohlenstoffatome enthält) oder die Gruppe



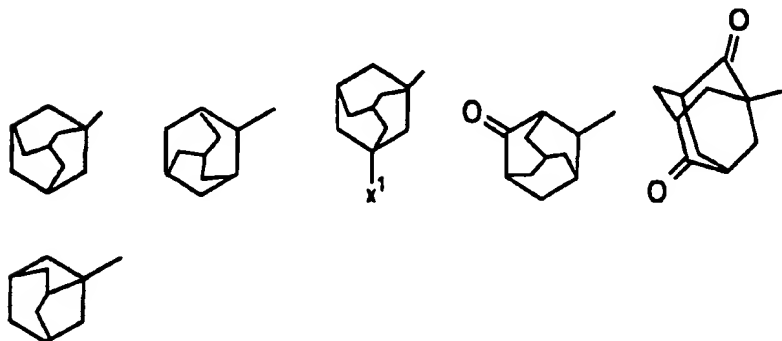
einen Ring der allgemeinen Formel

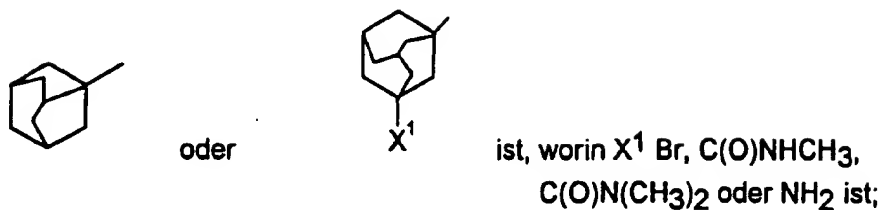
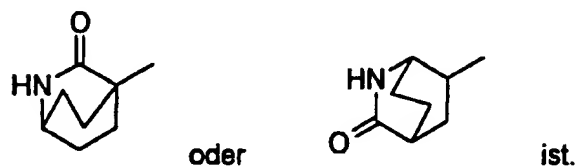
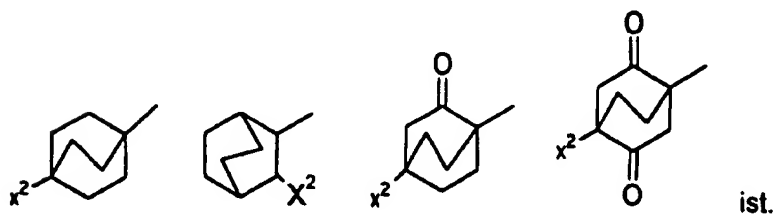
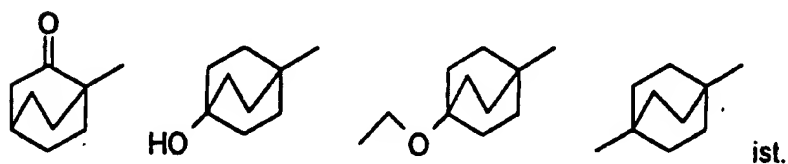


bedeutet, worin s 2 oder 3 ist,

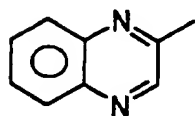
(worin Aryl für Phenyl, 1, 2 oder 3-fach substituiertes Phenyl oder Naphthyl steht; die Substituenten der Phenylgruppe unabhängig voneinander Halogen, Trihalogenomethyl, Alkoxy, Alkyl, Cyano, Hydroxy, Nitro, $-\text{CO}_2\text{CH}_3$, $-\text{CO}_2\text{C}_2\text{H}_5$ oder Alkylthio sind oder 2 benachbarte Positionen der Phenylgruppe durch $-\text{O}-(\text{CH}_2)_1-2-\text{O}-$ verbunden sind und Alkyl 1 bis 3 C-Atome enthält).

2. Verbindung nach Anspruch 1, worin R^1 unsubstituiertes Adamantyl oder Noradamantyl ist.
3. Verbindung nach Anspruch 1, worin R^1 durch X^1 substituiertes Adamantyl oder Noradamantyl ist, wobei X^1 in Position 1 ist, wenn der Ring in Position 2 mit R^{11} verknüpft ist und vorzugsweise X^1 in Position 3 ist, wenn der Ring in Position 1 mit R^{11} verknüpft ist.
4. Verbindung nach Anspruch 1, worin R^1 eine der folgenden Gruppen ist



5. Verbindung nach Anspruch 1, worin R¹6. Verbindung nach Anspruch 1, worin R¹7. Verbindung nach Anspruch 1, worin R¹ [2,2,2]-Bicyclooctanyl ist, das in Position 1 oder 2 mit R¹¹ verknüpft ist und das durch X² und/oder ein oder zwei Oxogruppen substituiert ist.8. Verbindung nach Anspruch 7, worin R¹ eine der Gruppen9. Verbindung nach Anspruch 7, worin R¹ eine der Gruppen

10. Verbindung nach Anspruch 1, worin R¹

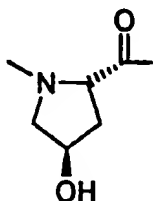


ist.

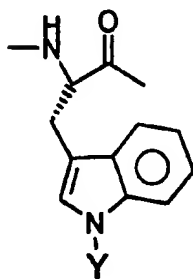
11. Verbindung nach einem der Ansprüche 1 bis 10, worin R¹¹ -O-C(O)- oder vorzugsweise -C(O)- ist.

12. Verbindung nach einem der Ansprüche 1 bis 11, worin A¹ Prolin, 4-Hydroxyprolin oder Thiazolidin-4-carbonsäure ist.

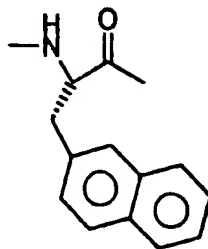
13. Verbindung nach Anspruch 12, worin A¹ 4-Hydroxyprolin mit 2-S-Konfiguration ist, insbesondere



14. Verbindung nach einem der Ansprüche 1 bis 13, worin A² Naphthyl, Indolyl oder N-Methylindolyl ist, vorzugsweise



oder

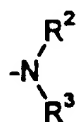


und Y H oder CH₃, vorzugsweise H ist.

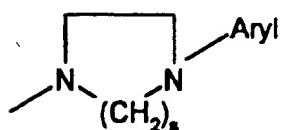
15. Verbindung nach einem der Ansprüche 1 bis 14, worin R² H oder CH₃ ist und R³ Benzyl, wobei die darin enthaltene Phenylgruppe durch Methyl, Chlor oder Brom substituiert ist, vorzugsweise in Position 2.

16. Verbindung nach Anspruch 15, worin R^3 2-Methylbenzyl oder vorzugsweise 2-Brombenzyl ist.

17. Verbindung nach einem der Ansprüche 1 bis 14, worin die Gruppe

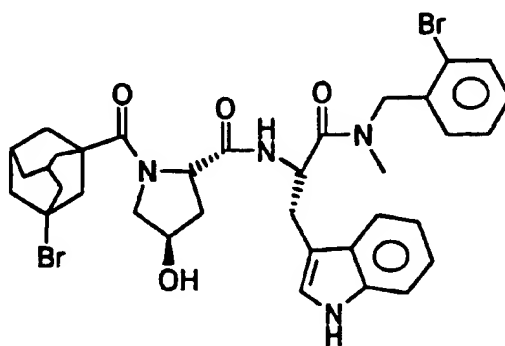


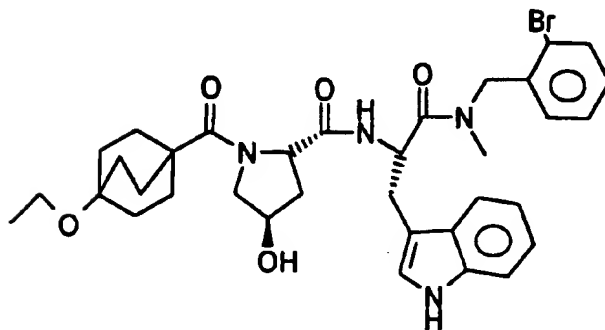
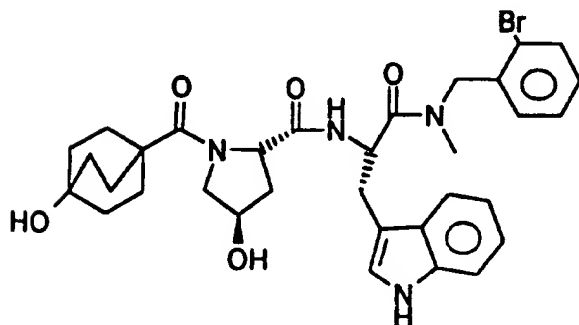
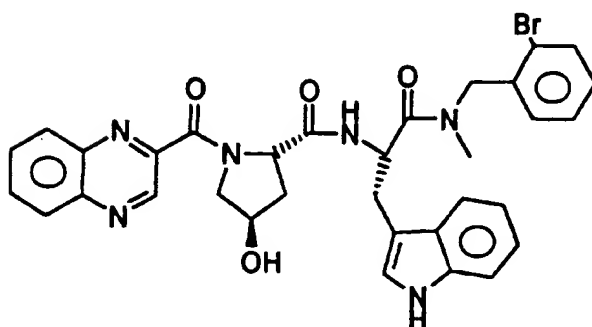
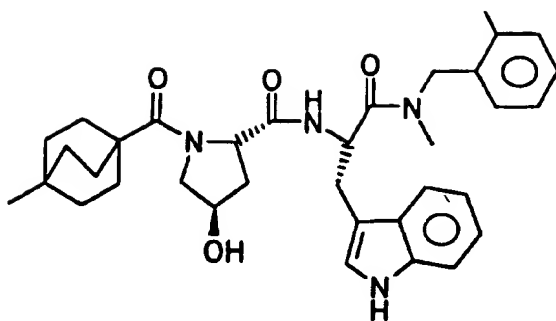
einen Ring

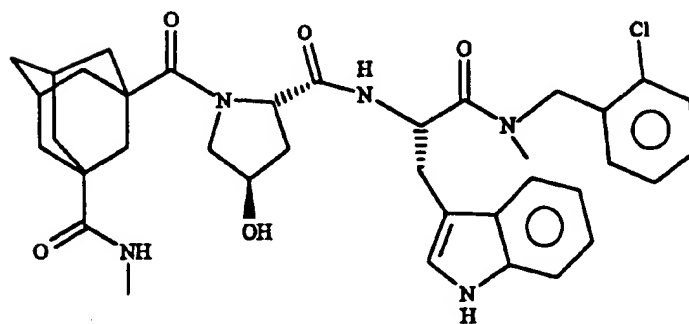
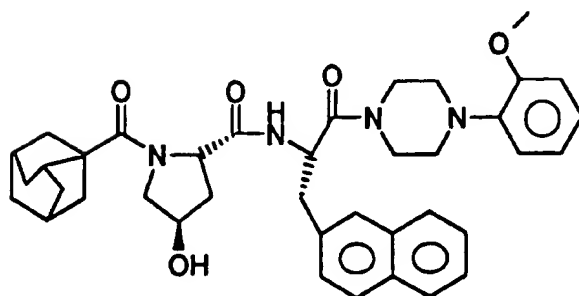
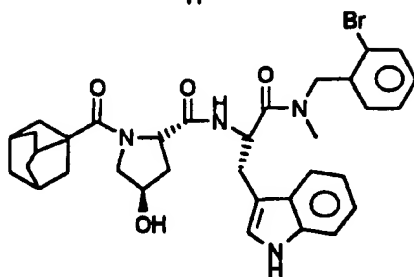
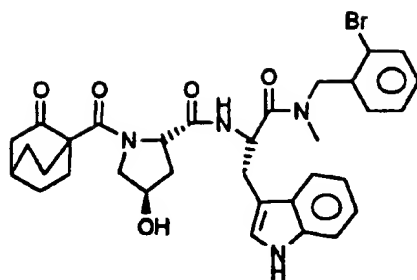


bedeutet, worin s 2 ist und Aryl wie in Anspruch 1 definiert ist, vorzugsweise Phenyl ist, das in Position 2 durch Halogen, Trihalogenomethyl oder vorzugsweise Methoxy substituiert ist.

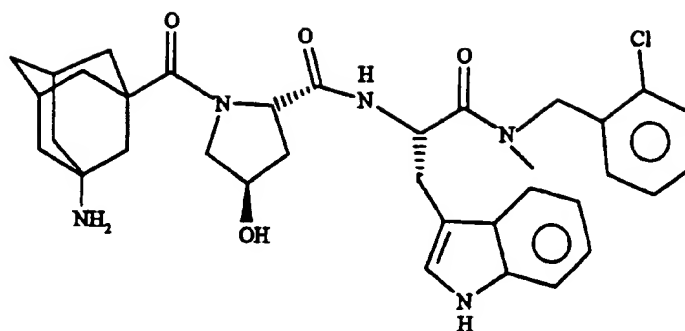
18. Verbindung nach Anspruch 1, die



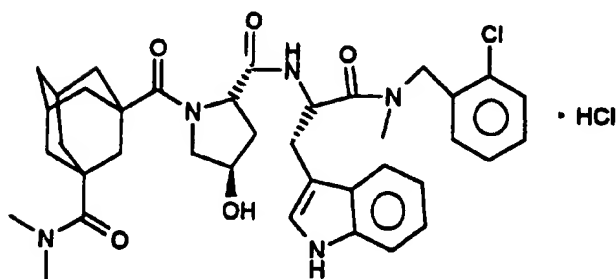




60



oder



ist oder deren pharmazeutisch annehmbares Salz.

19. Verfahren zur Herstellung einer Verbindung nach einem der Ansprüche 1 bis 18 oder deren Salze, dadurch gekennzeichnet, daß man nach bekannten Methoden schrittweise die jeweiligen Aminosäuren, Säuren und Amine kondensiert und die so erhaltene Verbindung in freier Form oder in Form des gewünschten Salzes isoliert.
20. Pharmazeutische Zubereitung enthaltend eine Verbindung nach einem der Ansprüche 1 bis 18.
21. Verwendung einer Verbindung nach einem der Ansprüche 1 bis 18 zur Therapie von und zur Vorbeugung gegenüber Neurokinin-vermittelten Krankheiten.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No
PCT/EP 96/04771

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
IPC 6 C07K5/02 C07K5/06 A61K38/05

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
IPC 6 C07K

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 94 05693 A (BOEHRINGER INGELHEIM KG ;BOEHRINGER INGELHEIM INT (DE)) 17 March 1994 see claims 1,2; examples 65,161,167 see examples 170-3,181	1-4, 11-17, 19-21
Y	see claims 1,2 --- -/--	1-21

☒ Further documents are listed in the continuation of box C.

☒ Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents:

- *A* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- *E* earlier document but published on or after the international filing date
- *L* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- *O* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- *P* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

- *T* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
- *X* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
- *Y* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.
- *&* document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

20 February 1997

Date of mailing of the international search report

20.03.97

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Deffner, C-A

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Intern. Application No
PCT/EP 96/04771

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	<p>JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY, vol. 37, no. 13, 24 June 1994, pages 2090-2099, XP000571621 HAGIWARA D ET AL: "STUDIES ON NEUROKININ ANTAGONISTS. 4 SYNTHESIS AND STRUCTURE-ACTIVITY RELATIONSHIPS OF NOVEL DIPEPTIDE SUBSTANCE P ANTAGONISTS: N2 (4R)-4-HYDROXY-1- (1-METHYL-1H-INDOL-3- YL)CARBONYL-L-PROLYL-N-METHYL -N-(PHENYLMETHYL)-3-(2-NAPHTHYL)-L- ALANINAMIDE AND ITS RELATED COMPOUNDS" see tables 3,4 -----</p>	1-21

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/EP 96/04771

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO-A-9405693	17-03-94	DE-A- 4243496	10-03-94
		DE-A- 4315437	10-11-94
		AU-A- 4954793	29-03-94
		BG-A- 98793	28-04-95
		CA-A- 2120956	17-03-94
		CN-A- 1086222	04-05-94
		CZ-A- 9401276	16-11-94
		EP-A- 0610487	17-08-94
		FI-A- 941987	29-04-94
		HU-A- 70475	30-10-95
		JP-T- 7501085	02-02-95
		NO-A- 941611	02-05-94
		SK-A- 65094	08-03-95
		US-A- 5596000	21-01-97
		ZA-A- 9306472	27-06-94

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP 96/04771

A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES
IPK 6 C07K5/02 C07K5/06 A61K38/05

Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK

B. RECHERCHIERTE GEBIETE

Recherchierte Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)
IPK 6 C07K

Recherchierte aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen

Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)

C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
X	WO 94 05693 A (BOEHRINGER INGELHEIM KG ;BOEHRINGER INGELHEIM INT (DE)) 17.März 1994 siehe Ansprüche 1,2; Beispiele 65,161,167 siehe Beispiele 170-3,181	1-4, 11-17, 19-21
Y	siehe Ansprüche 1,2 --- -/--	1-21

☒ Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen

☒ Siehe Anhang Patentfamilie

* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen :

"A" Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist

"E" älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist

"L" Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)

"O" Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht

"P" Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist

"T" Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist

"X" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung, die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden

"Y" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung, die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann nahelegend ist

"A" Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der internationalen Recherche

20. Februar 1997

Abgeschlossenheit des internationalen Recherchenberichts

20.03.97

Name und Postanschrift der Internationalen Recherchenbehörde
Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax (+31-70) 340-3016

Bevollmächtigter Bediensteter

Deffner, C-A

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Intern: des Aktenzeichen

PCT/EP 96/04771

C.(Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN		
Kategorie	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
Y	<p>JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY, Bd. 37, Nr. 13, 24.Juni 1994, Seiten 2090-2099, XP000571621 HAGIWARA D ET AL: "STUDIES ON NEUROKININ ANTAGONISTS. 4 SYNTHESIS AND STRUCTURE-ACTIVITY RELATIONSHIPS OF NOVEL DIPEPTIDE SUBSTANCE P ANTAGONISTS: N2 (4R)-4-HYDROXY-1- (1-METHYL-1H-INDOL-3- YL)CARBONYL-L-PROLYL-N-METHYL -N-(PHENYLMETHYL)-3-(2-NAPHTHYL)-L- ALANINAMIDE AND ITS RELATED COMPOUNDS" siehe Tabellen 3,4 -----</p>	1-21

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP 96/04771

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
WO-A-9405693	17-03-94	DE-A- 4243496	10-03-94
		DE-A- 4315437	10-11-94
		AU-A- 4954793	29-03-94
		BG-A- 98793	28-04-95
		CA-A- 2120956	17-03-94
		CN-A- 1086222	04-05-94
		CZ-A- 9401276	16-11-94
		EP-A- 0610487	17-08-94
		FI-A- 941987	29-04-94
		HU-A- 70475	30-10-95
		JP-T- 7501085	02-02-95
		NO-A- 941611	02-05-94
		SK-A- 65094	08-03-95
		US-A- 5596000	21-01-97
		ZA-A- 9306472	27-06-94
